



VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO, EFICIENCIA
COGNITIVA E INTEGRIDAD DE LA MATERIA BLANCA.
UN ANÁLISIS DE IMAGEN POR TENSOR DE DIFUSIÓN

Tesis doctoral presentada por

D. MIGUEL BURGALETA DÍAZ

Para la obtención del título de

DOCTOR EN PSICOLOGÍA

Director:

Dr. ROBERTO COLOM MARAÑÓN

Catedrático del Departamento de Psicología Biológica y de la Salud

Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral ha sido posible gracias a la ayuda, colaboración y guía de varias personas con las que me siento en deuda y a quienes deseo dedicar las siguientes líneas.

- Quiero mostrar mi más profundo agradecimiento al Dr. Roberto Colom, director de esta tesis doctoral, por su paciencia, su buen hacer y su capacidad para crear un entorno de trabajo eficiente y distendido al mismo tiempo. Esta tesis culmina varios años de trabajo bajo la supervisión del Dr. Colom, cerrando un ciclo que no dejará sino buenos recuerdos.

- Estoy enormemente agradecido a todas aquellas personas que han influido de alguna manera en mi formación en el procesamiento y análisis de imágenes médicas. Por un lado, quiero agradecer a Juan Álvarez-Linera y Juan Antonio Hernández Tamames el haberme permitido acceder a la Sección de Neuroimagen de la Fundación Reina Sofía, donde he tenido el privilegio de rodearme de grandes profesionales y de trabajar con magníficos recursos técnicos. Y, por supuesto, debo reconocer la labor de mis compañeros de la Fundación Reina Sofía, quienes hicieron de *sheerpas* durante mi primera incursión en este campo y gracias a los cuales el primer impacto fue amortiguado. Pablo García-Polo, Gonzalo Pajares, Emiliano Castillo, Eva Alfayate y demás: gracias a todos.

Por otro lado, el grueso de mi formación en el análisis de DTI proviene de las dos estancias de investigación que llevé a cabo en el *Laboratory of Neuro Imaging* (UCLA) en 2008 y 2009, respectivamente. Quiero mostrar mi gratitud hacia Paul M. Thompson y Arthur Toga por

acogerme en su laboratorio. Varias personas supervisaron mi aprendizaje y se mostraron siempre dispuestas a ayudar en distintas fases de mis análisis: Agatha Lee, Marina Barysheva, Lara Foland, April Ho, Xue Hua, Suh Lee y Sarah Madsen. Quiero hacer una mención especial a Jason Stein (alias *Jasoncito*) por su esfuerzo extraordinario, y a Jonathan Pierce por su asistencia técnica continuada.

- El presente trabajo tiene sus raíces en un proyecto de gran envergadura en el que diferentes personas han colaborado a distintos niveles. Estoy agradecido a la Dra. M^a Ángeles Quiroga por su implicación en el diseño de la investigación, así como a la Dra. Pei-Chun Shih por su papel en el diseño e implementación de las tareas informatizadas. Gracias, también, a mis compañeros investigadores de la UAM y UCM por su colaboración durante la recogida de datos: Kenia Martínez, Jesús Privado, Sergio Escorial, Francisco Javier Román, Luis García y Lara Cuevas.

- Quiero mostrar mi gratitud al Departamento de Psicología Biológica y de la Salud (Facultad de Psicología, UAM) por facilitarme los medios necesarios para llevar a cabo mi actividad investigadora, así como al Ministerio de Educación por todos estos años como beneficiario de la beca FPU y por subvencionar mis estancias de investigación.

- En el plano estrictamente personal, agradezco a mi familia su apoyo durante los últimos 29 años. Gracias a mi padre por haberme instado con tanta persistencia a escribir mi tesis; y gracias a mi madre y hermano por no haberlo hecho. Agradezco también a mis amigos su apoyo durante todo este tiempo y, sobre todo, que hayan respetado mi retiro temporal. Por último, mi más sentido agradecimiento es para Eva, por ser una excelente aliada.

A todos ellos, gracias.

Madrid, a 12 de marzo de 2011

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE CAPÍTULOS,	p. 6
RELACIÓN DE FIGURAS,	p. 9
RELACIÓN DE TABLAS,	p. 13
ABREVIATURAS,	p. 14
PREFACIO,	p. 17

I · REVISIÓN CONCEPTUAL

1. PSICOLOGÍA DE LA VELOCIDAD MENTAL, p.23
2. EVALUACIÓN DE LA INTEGRIDAD DE LA MATERIA BLANCA MEDIANTE IMÁGENES DE TENSOR DE DIFUSIÓN, p. 65
3. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO, EFICIENCIA COGNITIVA E INTEGRIDAD DE LA MATERIA BLANCA, p. 91

II · INVESTIGACIÓN

- 2.1. MÉTODO, p. 104
- 2.2. RESULTADOS, p. 119
- 2.3. DISCUSIÓN, p. 150
- 2.4. CONCLUSIÓN, p. 162

REFERENCIAS, p.163

ANEXO I. Impreso de consentimiento, p. 183

ANEXO II. Encuesta de aptitud para la Resonancia Magnética, p. 185

ANEXO III. Descripción suplementaria de tareas cognitivas, p. 191

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

I · REVISIÓN CONCEPTUAL

1. PSICOLOGÍA DE LA VELOCIDAD MENTAL, p.23

Introducción, p.23

Acerca de la inteligencia, p. 25

La perspectiva del procesamiento de la información, p. 28

El modelo generalista de PI de Jensen, p.29

Velocidad de PI e inteligencia (o *vía directa*), p. 32

Velocidad de PI e inteligencia en el sistema de memoria de trabajo (o *vía indirecta*), p. 34

Medición de la velocidad y eficiencia de procesamiento, p.42

Medidas psicométricas de velocidad: ¿son equivalentes?, p. 44

Paradigmas cronométricos, p. 46

Tiempo de reacción simple, p. 47

Tiempo de reacción de discriminación, p. 48

Tiempo de reacción de elección, p. 48

El paradigma de Hick, p. 49

El paradigma de la excepción (OMO), p. 50

El paradigma del rastreo visual, p. 51

El paradigma de rastreo de memoria a corto plazo, p. 52

Test de verificación semántica, p. 52

El paradigma de identificación física y nominal de Posner, p. 53

El paradigma de clasificación verbal, p. 53

Otros paradigmas cronométricos, p. 54

Propuestas clásicas sobre las bases biológicas de la velocidad y eficiencia de procesamiento en el marco de la capacidad intelectual, p. 56

Teorías de la relación ERP-inteligencia, p. 60

2. EVALUACIÓN DE LA INTEGRIDAD DE LA MATERIA BLANCA MEDIANTE IMÁGENES DE TENSOR DE DIFUSIÓN, p. 65

Introducción, p. 65

Componentes del escáner de resonancia magnética, p. 66

La física de la IRM, p. 67

Adquisición de imágenes ponderadas en difusión mediante IRM, p. 71

Reproducción de los tractos de la materia blanca a partir de imágenes ponderadas en difusión, p.73

Diferencias intra e inter-individuales en la integridad de la materia blanca, p. 77

Limitaciones de la imagen por tensor de difusión, p. 80

Post-procesado de las imágenes de anisotropía, p. 81

Análisis estadístico, p. 87

3. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO, EFICIENCIA COGNITIVA E INTEGRIDAD DE LA MATERIA BLANCA, p. 91

Estudios con personas adultas sanas, p. 92

Deterioro cognitivo, velocidad de procesamiento e integridad de la materia blanca, p. 95

Variabilidad intra-individual en TR e integridad de la materia blanca, p. 100

...

II · INVESTIGACIÓN

2.1. MÉTODO, p. 104

Participantes, p. 104

Medidas, p. 105

Descripción de las tareas de velocidad de procesamiento, p. 106

Protocolo de adquisición de imágenes ponderadas en difusión, p. 108

Procesamiento de las imágenes, p. 108

Pre-procesamiento, p. 108

Aplicación de TBSS (Tract-Based Spatial Statistics), p. 111

Análisis estadísticos, p. 117

2.2. RESULTADOS, p. 119

Modelo de medida, p. 119

Estadísticos descriptivos para las variables cronométricas, p. 120

Sexo, edad e integridad de la materia blanca, p. 123

Exploración de la relación entre TR, DTTR e integridad de la materia blanca, p. 131

Análisis confirmatorios mediante regiones de interés (ROI), p. 146

2.3. DISCUSIÓN, p. 150

¿Velocidad o eficiencia?, p. 152

Eficiencia, funciones ejecutivas e inteligencia, p. 156

Consideraciones, limitaciones técnicas e investigación futura, p. 158

Anisotropía fraccional vs. difusividades direccionales, p. 158

Limitaciones técnicas de la adquisición, procesado y análisis de DTI, p. 159

Investigaciones a corto, medio y largo plazo, p. 161

2.4. CONCLUSIÓN, p. 162

RELACIÓN DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1. Modelo generalista de procesamiento de la información propuesto por Jensen (1998).	17
FIGURA 2. Modelo en cascada de Fry y Hale (1986).	24
FIGURA 3. Consola para la evaluación del tiempo de reacción simple.	34
FIGURA 4. Consola para la evaluación del tiempo de reacción de discriminación.	34
FIGURA 5. Consola para la evaluación del tiempo de reacción de elección.	35
FIGURA 6. Consola de Jensen.	36
FIGURA 7. Consola de Jensen modificada para el paradigma OMO.	37
FIGURA 8. Ejemplos de ensayo para los paradigmas de búsqueda visual, verificación semántica, identificación física y nominal, y asignación de categorías.	38
FIGURA 9. Elementos presentados durante la tarea visual de Tiempo de Inspección.	41
FIGURA 10. Esquema de escáner de resonancia magnética y sus componentes.	52
FIGURA 11. Esquema de secuencia de adquisición de imagen de resonancia magnética.	54
FIGURA 12. Núcleos de hidrógeno girando libremente (spin); y precesando tras la aplicación del campo magnético principal del escáner.	55
FIGURA 13. Efecto de la aplicación de un pulso RF de 90° .	56
FIGURA 14. Ejemplo de imágenes ponderadas en T1 y en T2.	57
FIGURA 15. Efecto de la aplicación de los pulsos de gradiente tras el pulso RF en la adquisición de imágenes ponderadas en difusión.	58
FIGURA 16. Ejemplo de imagen ponderada en difusión.	59
FIGURA 17. Cálculo del tensor de difusión	61
FIGURA 18. Ejemplo de imágenes escalares derivadas de la simplificación del tensor.	62
FIGURA 19. Detección de tractos de materia blanca gracias a su elevada anisotropía.	64

FIGURA 20. Estimación de las diferencias individuales en mielinización.	65
FIGURA 21. Ilustración de la diferencia entre la técnica de tractografía y el análisis de regiones de interés.	69
FIGURA 22. Regiones de interés seleccionadas por Madden y cols. (2004).	78
FIGURA 23. Correlaciones positivas entre anisotropía fraccional y TR en el tracto óptico derecho; en Tuch y cols. (2005).	79
FIGURA 24. Correlaciones entre velocidad de reconocimiento visual de palabras y anisotropía fraccional; en Gold y cols. (2007).	80
FIGURA 25. Resultados obtenidos por Turken y cols. (2008).	81
FIGURA 26. Modelo de ecuaciones estructurales propuesto por Penke y cols. (2010).	83
FIGURA 27. Regiones de interés empleadas por Kennedy y Raz (2009)	84
FIGURA 28. Ilustración de las tareas de velocidad de procesamiento empleadas en nuestra investigación.	93
FIGURA 29. Esquema del procesamiento de las imágenes de difusión.	95
FIGURA 30. Ejemplo de artefacto en una de las imágenes ponderadas por difusión.	96
FIGURA 31. Ejemplo de registro no lineal.	98
FIGURA 32. Ejemplo de esqueleto de anisotropía e impacto del registro no lineal.	100
FIGURA 33. Búsqueda del centro de los tractos de materia blanca mediante el algoritmo TBSS.	101
FIGURA 34. Fase de proyección del algoritmo TBSS.	102
FIGURA 35. Atlas probabilístico de tractografía JHU (Johns Hopkins University).	104
FIGURA 36. Modelo de medida.	106
FIGURA 37. Histogramas para las medidas de TR y DTTR.	108
FIGURA 38. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre edad y anisotropía fraccional.	109
FIGURA 39. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre edad y anisotropía fraccional.	110
FIGURA 40. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre edad y difusividad axial.	111

FIGURA 41. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre edad y difusividad axial.	111
FIGURA 42. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre edad y difusividad radial	112
FIGURA 43. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre edad y difusividad radial.	112
FIGURA 44. Reproducción tridimensional de los resultados significativos donde la anisotropía fraccional es mayor en hombres que en mujeres.	113
FIGURA 45. Vista axial de los resultados significativos donde la anisotropía fraccionales mayor en hombres que en mujeres.	114
FIGURA 46. Reproducción tridimensional de los resultados significativos donde la difusividad axial es mayor en hombres que en mujeres.	114
FIGURA 47. Vista axial de los resultados significativos donde la difusividad axial es mayor en hombres que en mujeres.	115
FIGURA 48. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR medio y anisotropía fraccional.	116
FIGURA 49. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre DTTR medio y anisotropía fraccional.	116
FIGURA 50. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR medio y difusividad axial.	117
FIGURA 51. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre DTTR medio y difusividad axial.	117
FIGURA 52. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR medio y difusividad radial.	118
FIGURA 53. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre DTTR medio y difusividad radial.	119
FIGURA 54. Diagrama de dispersión para DTTR medio y la Anisotropía Fraccional en coordenadas MNI $x = 122$, $y = 99$, $z = 76$.	120
FIGURA 55. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR numérica y anisotropía fraccional.	121
FIGURA 56. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre DTTR numérica y anisotropía fraccional.	122
FIGURA 57. Diagrama de dispersión para la relación entre DTTR numérica y la anisotropía fraccional en coordenadas MNI $x = 129$, $y = 82$, $z = 74$.	122
FIGURA 58. Diagrama de dispersión para la relación entre DTTR numérica y la anisotropía fraccional en coordenadas MNI $x = 59$, $y = 111$, $z = 85$.	123

FIGURA 59. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR numérica y difusividad axial.	124
FIGURA 60. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre DTTR numérica y difusividad axial.	125
FIGURA 61. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR numérica y difusividad radial.	125
FIGURA 62. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre DTTR numérica y difusividad radial.	126
FIGURA 63. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR espacial y anisotropía fraccional.	127
FIGURA 63. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR espacial y anisotropía fraccional.	127
FIGURA 63. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR espacial y anisotropía fraccional.	127
FIGURA 64. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre DTTR espacial y anisotropía fraccional.	128
FIGURA 65. Diagrama de dispersión para la relación entre DTTR espacial y la anisotropía fraccional en coordenadas MNI $x = 103$, $y = 124$, $z = 75$.	128
FIGURA 66. Diagrama de dispersión para la relación entre DTTR espacial y la anisotropía fraccional en coordenadas MNI $x = 71$, $y = 116$, $z = 76$.	129
FIGURA 67. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR espacial y difusividad radial.	130
FIGURA 68. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre DTTR espacial y difusividad radial.	131
FIGURA 69. Representación del fascículo longitudinal superior (amarillo), fascículo longitudinal inferior (verde) y fascículo fronto-occipital inferior (azul).	132
FIGURA 70. Relación hipotética entre la capacidad predictiva del tiempo de reacción promedio y del número de aciertos en función de la complejidad de la tarea, y posibles patrones predictivos de la variabilidad intra-individual del tiempo de reacción en función de la complejidad.	138
FIGURA 71. Ejemplos de ítems para las tareas de inteligencia.	145
FIGURA 72. Ejemplos de ensayo para las tareas de memoria de trabajo.	147
FIGURA 73. Ejemplos de ensayo para las tareas de actualización (<i>updating</i>).	138
FIGURA 74. Ejemplos de ensayos compatibles e incompatibles para las tareas de control atencional.	151

RELACIÓN DE TABLAS

	Página
TABLA 1. Matriz de correlaciones para las variables cognitivas	17
TABLA 2. Estadísticos descriptivos y matriz de correlaciones para las medidas de velocidad y eficiencia. Se incluye la edad. Las diferencias de sexo en cada variable se han contrastado mediante ANOVA.	24
TABLA 3. Correlaciones entre las medidas de velocidad y procesamiento y la anisotropía fraccional promedio para los tractos de interés.	34
TABLA 4. Correlaciones entre las medidas de velocidad y procesamiento y la difusividad axial promedio para los tractos de interés.	34
TABLA 5. Correlaciones entre las medidas de velocidad y procesamiento y la difusividad radial promedio para los tractos de interés.	35

ABREVIATURAS

- AF.** Anisotropía fraccional.
- CA.** Control atencional.
- CI.** Cociente intelectual.
- DA.** Difusividad axial.
- DM.** Difusividad media.
- DR.** Difusividad radial.
- DT.** Desviación típica.
- DTI.** *Diffusion-tensor imaging.*
- DTTR.** Desviación típica del tiempo de reacción.
- EEG.** Electroencefalografía.
- ERP.** *Event-related potential.*
- EP.** Eficiencia de procesamiento.
- FA.** *Fractional anisotropy.*
- FDR.** *False discovery rate.*
- FFOI.** Fascículo fronto-occipital inferior.
- FLI.** Fascículo longitudinal inferior.
- FLS.** Fascículo longitudinal superior.
- fMRI.** Resonancia magnética funcional.
- FOV.** *Field of view.*
- FWE.** *Familywise error.*
- Gc.** Inteligencia cristalizada.
- Gf.** Inteligencia fluida.
- Gv.** Inteligencia espacial.
- HD.** Hemisferio derecho.
- HI.** Hemisferio izquierdo.
- HMB.** Hiperintensidad de la materia blanca.

IMT. Integridad de la materia blanca.

IRM. Imagen por resonancia magnética.

LCR. Líquido cefalorraquídeo.

MB. Materia blanca.

MCP. Memoria a corto plazo.

MEG. Magnetoencefalografía.

MLP. Memoria a largo plazo.

MT. Memoria de trabajo.

NEX. *Number of excitations.*

OMO. *Odd-man-out.*

PI. Procesamiento de información.

RF. Radiofrecuencia.

RFT. *Random field theory.*

RM. Resonancia magnética.

ROI. *Region of interest.*

SD. Standard Deviation.

TBSS. *Tract-based spatial statistics.*

TCE. Tarea cognitiva elemental.

TE. *Echo time.*

TFCE. *Threshold-free cluster enhancement.*

TRep. *Repetition time.*

TR. Tiempo de reacción.

TRD. Tiempo de reacción de discriminación.

TRE. Tiempo de reacción de elección.

TRS. Tiempo de reacción simple.

VBM. Voxel-based morphometry.

VITR. Variabilidad intra-individual del tiempo de reacción.

VP. Velocidad de procesamiento.

PREFACIO

Haciendo 'ping' a la mente

Entre los administradores de sistemas informáticos el concepto de *'ping'* es bien conocido. Wikipedia lo define de la siguiente manera: *"Ping es una utilidad diagnóstica que comprueba el estado de la conexión del host local con uno o varios equipos remotos [...]. Mediante esta utilidad puede diagnosticarse el estado, velocidad y calidad de una red determinada"* ("Ping", 2011, 14 de enero). En otras palabras, "hacer *ping*" -en el argot de los expertos- permite conocer, por ejemplo, cómo de rápida y fiable es la conexión entre un ordenador y un servidor determinado. Al teclear *"ping www.wikipedia.org"* en una consola MS-DOS se generará una actividad similar a ésta:

```
C:\>ping wikipedia.org /i 240

Haciendo ping a wikipedia.org [208.80.152.2] con 32 bytes de datos:
Respuesta desde 208.80.152.2: bytes=32 tiempo=177ms TTL=46
Respuesta desde 208.80.152.2: bytes=32 tiempo=174ms TTL=46
Respuesta desde 208.80.152.2: bytes=32 tiempo=176ms TTL=46
Respuesta desde 208.80.152.2: bytes=32 tiempo=177ms TTL=46

Estadísticas de ping para 208.80.152.2:
    Paquetes: enviados = 4, recibidos = 4, perdidos = 0
    (0% perdidos),
    Tiempos aproximados de ida y vuelta en milisegundos:
        Mínimo = 174ms, Máximo = 177ms, Media = 176ms

C:\>
```

Es decir, se enviarán pequeños paquetes de información al servidor de Wikipedia y éste los devolverá lo más rápido posible. No se efectuarán complejas operaciones sobre esa información; la tarea consiste simplemente en devolver la señal. Esto es así porque el interés principal radica en evaluar la rapidez y fiabilidad del flujo de información entre dos máquinas conectadas a través de una red, y no en la complejidad de las operaciones que el servidor es capaz de ejecutar. Tras repetir esta operación varias veces, *ping* ofrecerá un resumen de los intercambios, informará acerca de potenciales pérdidas de información y también del tiempo empleado para su transmisión y recuperación; en definitiva, proveerá medidas de velocidad y eficiencia.

*

Es difícil ignorar la influencia que la 'metáfora del ordenador' ha tenido, y sigue teniendo, en la manera en que concebimos cómo se lleva a cabo el procesamiento de la información mental. Y parece aún más difícil ahora que las neurociencias hablan de redes distribuidas, de conectividad regional y de plasticidad. A pesar del rechazo radical a la versión dura de la 'metáfora del ordenador', que parece haber empañado cualquier mención a este sistema artificial como inspiración para intentar comprender la estructura psicológica, lo cierto es que la visión computacional se yergue entrelazada en nuestro discurso científico, a veces con sutileza y otras veces no tanto.

Así pues, no sólo es difícil ignorar esta metáfora, sino también evitar hacer uso de ella; y, puesto que estará presente de una u otra manera, se antoja preferible hacerlo explícitamente. Ahora, eso sí, corren otros tiempos, y las posibilidades que ofrece la comparación del sistema cognitivo con el ámbito de la computación se han multiplicado. En la era de internet es necesario, por tanto, actualizar la metáfora del ordenador.

En cierta manera se puede decir que la psicología ha estado intentando "*hacer ping* a la mente" desde la segunda mitad del siglo XIX, cuando F. C. Donders (1818 - 1889) publicó *Acerca de la velocidad de los procesos mentales*. Al igual que al *hacer ping* a servidores que se encuentran a mayor o menor distancia se tarda más o menos tiempo en recuperar esa información, la psicología experimental también se las ha arreglado para enviar *paquetes de información* a la mente y averiguar más sobre su estructura en función del tiempo que tarda el *sistema* en devolver una respuesta. Valga como ejemplo la comparación entre el tiempo de reacción simple (responder rápidamente ante la presentación de un estímulo) y el tiempo de reacción de discriminación (responder ante la aparición de cierto estímulo pero no ante la aparición de otros); las personas que participan en estos experimentos suelen tardar más en responder a la segunda tarea que a la primera. Ello podría suceder, por ejemplo, porque la información tenga que recorrer una mayor distancia en el segundo caso, o tal vez porque deba ser también sometida a un mayor número de manipulaciones, presumiblemente en distintas regiones cerebrales,

en comparación con la tarea de tiempo de reacción simple. En las últimas cinco décadas el análisis de potenciales evocados ha supuesto una cierta ayuda para efectuar un *ping* fiable y, mediante tareas de diversa índole y complejidad, los psicólogos han ido trazando un mapa de los procesos mentales implicados en la cognición.

Siguiendo con la metáfora del *ping*, una vez asumido que cuanto más lejos está el servidor más tiempo se tarda en recuperar la información enviada, surge una pregunta inevitable: ¿habrá alguna diferencia en el *ping* que hacen dos personas distintas A y B? Es probable que así sea; asumiendo que ambas *hacen ping* a un servidor que se encuentra a idéntica distancia, una ventaja de la persona A en la velocidad y eficiencia de transmisión de información podría estar causada porque A ha contratado más *ancho de banda* a su proveedor de internet en comparación con B, o tal vez porque posea un módem o *router* más potente. Lo desconocemos de antemano, pero la causa de un *ping* más rápido podría ser relativamente trivial o, al contrario, podría tratarse de un fenómeno global con impacto sobre otras funciones.

El *ping psicológico* arroja diferencias individuales, fenómeno observado desde los tiempos de F. Galton (1822 - 1911); en efecto, las personas difieren en la velocidad con la que realizan tareas sencillas. Según Galton, la información que provee el *ping* -a saber, diferencias individuales en los tiempos de reacción (TR)- podría ser de gran relevancia: medidas de discriminación sensorial y de rapidez de respuesta a estímulos externos funcionarían como indicadores de 'capacidad mental'. Desde entonces, y en especial durante las últimas décadas, la cronometría mental diferencialista se ha centrado en la capacidad del TR para predecir un amplio abanico de variables relacionadas con el rendimiento cognitivo, con especial énfasis en la capacidad intelectual general. Y, más allá de las fronteras de la psicología diferencial, alteraciones en el TR se han asociado a patologías, deterioro cognitivo normal o daño cerebral.

Para un administrador de sistemas o un ingeniero de telecomunicaciones resulta relativamente sencillo indagar en las causas de las diferencias en el *ping*. Los psicólogos y neurocientíficos, sin embargo, hemos pasado mucho tiempo sin tener demasiadas opciones de indagación; a fin de cuentas, desmontar un módem se presenta una tarea más sencilla (o, al menos, más ética) que 'desmontar' un cerebro -especialmente si el

propietario está vivo. No obstante, el desarrollo de las técnicas de imagen cerebral supone el inicio de una nueva era, una en la que es posible *hacer ping a la mente* disponiendo, al mismo tiempo, de herramientas que resultarán de gran utilidad para explicar sus causas y diferencias.

El presente trabajo

El principal objetivo de esta tesis doctoral es indagar en las bases neurofisiológicas de la velocidad y la eficiencia de procesamiento de la información. Por velocidad de procesamiento, velocidad cognitiva o velocidad mental se suele entender el tiempo necesario para procesar información de diferentes tipos y grados de complejidad (Jensen, 2006), siendo su medida básica el promedio de los tiempos de reacción (TR) ante una serie de estímulos que exigen una respuesta, elección o decisión particular. El término 'eficiencia' se refiere, en este contexto particular, a la consistencia interna del procesamiento de la información, esto es, la variabilidad que un individuo muestra a la hora de procesar la información a lo largo de distintos ensayos. La eficiencia de procesamiento se mide a través de indicadores de variabilidad intra-individual de los TR (VITR), siendo el más común la desviación típica (DTTR). En la práctica, TR y VITR pueden ser capturadas mediante las llamadas Tareas Cognitivas Elementales (TCE; Carroll, 1993), que requieren operaciones de mínima complejidad (elección, discriminación, etc.) y en las que la información de interés se obtiene a partir del tiempo invertido en dichas operaciones. Si bien la velocidad de procesamiento ha sido ampliamente investigada en diferentes ámbitos de la psicología, la eficiencia ha sido objeto de un número relativamente escaso de estudios.

La variable neurofisiológica que será contemplada en el presente trabajo es el nivel de mielinización de la materia blanca, una de las principales candidatas para explicar las diferencias individuales en tiempos de reacción registrados mediante TCE. La mielina es esencial para garantizar una transmisión adecuada de la información a lo largo de los axones neuronales y se ha demostrado que está relacionada con la velocidad de conducción nerviosa. En términos más generales es habitual hacer referencia a la *integridad* de la materia blanca, que puede ser entendida, *grosso modo*, como la *calidad*

de las conexiones entre diferentes regiones del cerebro, la cual estaría condicionada en su mayor parte por el nivel de mielinización de los axones que componen los tractos o fibras de materia blanca.

Para evaluar la integridad de la materia blanca se aplicará una técnica específica de imagen por resonancia magnética (IRM) denominada *imagen por tensor de difusión* (*diffusion tensor imaging*, DTI), de reciente desarrollo, así como métodos avanzados y avalados por la comunidad científica para su procesamiento y análisis. Un aspecto nuclear para la elaboración de esta tesis doctoral ha sido el aprendizaje de estas técnicas de análisis, proceso desarrollado a lo largo de varios años de dedicación y que ha sido facilitado por la realización de dos estancias de investigación en el *Laboratory of Neuro Image* (UCLA).

El texto está estructurado en dos bloques: revisión conceptual e investigación. En el primer bloque se discute el concepto y medición de la velocidad de procesamiento en el contexto de la psicología de las diferencias individuales, así como a la motivación para investigar este constructo; en segundo lugar, se describe cómo la imagen por resonancia magnética permite estimar la integridad de la materia blanca; y, en tercer y último lugar, se revisan críticamente las investigaciones previas en las que la técnica de DTI ha sido aplicada al estudio de la velocidad y eficiencia de procesamiento. El segundo bloque detalla la exposición del trabajo empírico realizado, organizado en las secciones Método, Resultados y Discusión.

I · REVISIÓN CONCEPTUAL

*These are my principles, and if you
don't like them... well, I have others.*

– Groucho Marx

1. PSICOLOGÍA DE LA VELOCIDAD MENTAL

Introducción

Esta sección pretende dar respuesta a una serie de preguntas acerca de la velocidad de procesamiento cuya formulación es condición necesaria para cimentar teóricamente la investigación desarrollada:

- ¿Qué es el *procesamiento de la información*?
- ¿A qué nos referimos con *velocidad* en este contexto?
- ¿Por qué la *velocidad mental* es relevante?
- ¿Cómo se mide?
- ¿Cuáles son sus bases biológicas?

El estudio de la velocidad mental puede abordarse desde numerosos flancos, y diferentes aproximaciones deberían asociarse con determinados supuestos teóricos. El presente trabajo se aproxima al concepto de velocidad mental en el marco de un amplio proyecto de investigación cuyo objetivo principal es contribuir al conocimiento de la estructura de la capacidad intelectual general (*g*) y conocer sus bases neuroanatómicas. Así pues, aunque esta tesis doctoral está centrada en la velocidad mental, esta variable se encuentra integrada en una propuesta de mayor envergadura en la que diferentes capacidades cognitivas, vinculadas a la inteligencia, han sido evaluadas

concurrentemente para dilucidar cuál es su contribución a la capacidad intelectual tanto a nivel psicológico como biológico. Tratar de desvincular el presente trabajo de este marco global impediría comprender adecuadamente algunas de las decisiones adoptadas a lo largo de nuestra investigación.

En este escenario, la velocidad de procesamiento (VP) reviste especial interés gracias a la relación que guarda con g . Existen diferentes explicaciones teóricas acerca de esta relación; no obstante, es generalmente aceptado que la memoria de trabajo (MT) es una capacidad estrechamente ligada a la inteligencia, y se ha propuesto que la velocidad de procesamiento podría jugar un papel importante en el sistema de la MT. Aquí se entenderá, por lo tanto, la velocidad mental dentro de este contexto teórico, y se hará un esfuerzo por delimitarlo adecuadamente antes de tratar de responder a las preguntas formuladas al comienzo de esta introducción.

La eficiencia de procesamiento (EP), por el contrario, no cuenta con una base conceptual tan sólida como la de VP; así pues, pese a tratarse de un constructo de gran interés, esta tesis doctoral se articulará teóricamente en torno a VP, mientras que EP se estudiará de manera extraordinaria, valiéndose de la posibilidad que ofrecen las medidas cronométricas para la estimación de indicadores de variabilidad intra-individual. En cualquier caso, su inclusión en el presente trabajo es un aspecto novedoso con respecto a la investigación previa y supone una contribución al conocimiento acerca de la relevancia de la eficiencia cognitiva y sus bases biológicas.

El presente capítulo delimitará sucintamente el concepto de capacidad intelectual y describirá cómo la psicología cognitiva, especialmente en el marco del procesamiento de la información, ha tratado de comprender mejor la inteligencia. En ese contexto pueden entenderse las propuestas de la memoria de trabajo como componente fundamental de la capacidad intelectual, algunas de las cuales han destacado el papel de la velocidad de procesamiento como posible "elemento de bajo nivel", dentro del sistema de la memoria de trabajo, candidato a explicar en parte la correlación entre MT y g . Una vez sentados los cimientos teóricos se tratará la medición de la velocidad y eficiencia de procesamiento, que generalmente tiene lugar mediante las Tareas Cognitivas Elementales (TCE), así como los diferentes paradigmas que permiten

evaluar distintos tipos de velocidad. Por último, se revisarán las propuestas teóricas de mayor impacto en referencia a las variables biológicas potencialmente explicativas de las diferencias individuales en velocidad de procesamiento y, por extensión, en la eficiencia cognitiva capturable mediante la variabilidad intra-individual en los tiempos de reacción (VITR).

Acerca de la inteligencia

La capacidad intelectual es una variable relevante en el ámbito científico, educativo, social, económico y de la salud; de ahí el enorme interés suscitado tanto entre los psicólogos como entre investigadores de otros campos para comprender este constructo. No obstante, la definición de *inteligencia* ha sido objeto de discusión en el seno de la comunidad científica. Es posible mencionar al menos cuatro ocasiones bien conocidas (el simposio del *Journal of Educational Psychology* en 1921, el simposio "¿Qué es la inteligencia?" de 1986, el informe oficial de la *American Psychology Association* de 1996 y la declaración del *Wall Street Journal* en 1994) en las que los expertos se han sentado alrededor de la misma mesa para poner en común distintas perspectivas sobre la inteligencia, dar una visión rigurosa acerca de lo que se sabe y lo que no, y tratar de ofrecer una definición. Los primeros esfuerzos resultaron bastante frustrantes, hasta el punto de generar cierto rechazo a ulteriores intentos de avanzar en la tarea de proporcionar una definición formal, o incluso a utilizar la propia palabra "inteligencia" sin estar entrecomillada (Jensen, 1998). Sin embargo, las aproximaciones más recientes han sido capaces de ofrecer un cierto consenso. La declaración publicada por 52 expertos en el *Wall Street Journal* el 13 de diciembre de 1994 afirma:

"La inteligencia es una capacidad mental muy general que, entre otras cosas, implica la aptitud para razonar, planificar, resolver problemas, pensar de modo abstracto, comprender ideas complejas, aprender con rapidez y aprender de la experiencia. No se puede considerar un mero conocimiento enciclopédico, una habilidad académica particular o una pericia para resolver tests. En su lugar, refleja una capacidad más amplia y profunda para comprender el ambiente -'darse cuenta' de las cosas, 'dar sentido', o 'dilucidar' qué se debe hacer" (reproducido en Gottfredson, 1997; p. 13).

En lo que los expertos sí concuerdan generalmente es en que la manera más precisa de medir la capacidad intelectual es mediante los test estandarizados de inteligencia. Estos pueden ser de distintos tipos, incluir diferentes contenidos (numérico, verbal, espacial) y requerir en distinto grado conocimientos culturales o universales, pero se asume que todos ellos capturan, en mayor o menor medida, la misma capacidad general (Gottfredson, 1997). En la práctica esto se traduce en que las puntuaciones de los test de inteligencia suelen correlacionar entre sí, fenómeno conocido como *solapamiento positivo* (*positive manifold*); por tanto, técnicas de reducción de datos como el análisis factorial permiten procesar la matriz de correlaciones inter-test y extraer, normalmente, un único factor general conocido como *g* (Spearman, 1904; Jensen, 1998; Carroll, 1993; Johnson, 2004). El factor *g* puede considerarse como "*un destilado de la fuente común de diferencias individuales en todos los test mentales, libre de características distintivas relacionadas con el contenido de la información, habilidades, estrategias y similar*" (Jensen, 1998). Esto es, frente a otras medidas agregadas de inteligencia general (por ejemplo, el cociente intelectual), el factor *g* proporciona una medida global menos contaminada por especificidades de la medida.

Las evidencias empíricas a favor del factor *g* no son incompatibles con propuestas más complejas acerca de la estructura de las aptitudes del intelecto. No es objeto de este trabajo revisar los diferentes modelos sobre la estructura de la inteligencia, pero merece la pena destacar que aquellos que gozan de un mayor reconocimiento en el ámbito científico son los sistemas factoriales jerárquicos de la inteligencia (Anderson, 1992; Brody, 1992; Carroll, 1993, Deary y Caryl, 1997), principalmente por su capacidad para replicar su estructura en diferentes bases de datos. Estos modelos proponen una jerarquía de factores en diferentes niveles de generalidad, desde el nivel más bajo (los test) hasta el superior (*g*), pasando por un número variable de estratos intermedios con sus respectivos factores. Existen diferentes propuestas de teorías jerárquicas, aunque todas ellas muestran mucho en común. El esfuerzo más respetado en la comunidad científica (Juan-Espinosa, 1997; Jensen, 2006; Schweizer, 2005) por proponer una estructura y taxonomía de la inteligencia es el realizado por Carroll (1993). Carroll analizó más de 400 bases de datos y propuso su exhaustivo Modelo de los Tres Estratos, en el cual casi 3000 factores (Carroll, 1994) se agrupan en una estructura jerárquica

donde las aptitudes primarias conforman la base, las aptitudes de generalidad amplia se incluyen en el segundo estrato y la capacidad general preside la jerarquía en el tercer estrato.

A pesar de resultar mucho menos exhaustivo, otro modelo muy relacionado con el de Carroll y que supone a su vez un esfuerzo por combinar otros modelos clásicos (a saber, los modelos de Thurstone, Guilford, Cattell-Horn y Vernon; véase Juan-Espinosa, 1997 para una revisión) es el modelo HILI de Gustafsson (1984, 1988). Una ventaja de este modelo es que es más compacto y manejable y, por lo tanto, permite ser empleado en investigación -esto es, mediante un número razonablemente reducido de test es posible capturar una variedad de aptitudes primarias que posibilitan la extracción del factor general. El modelo incluye un factor general de tercer orden, *g*, y cinco de segundo orden, aunque sólo tres de ellos pesaron consistentemente en *g* en los estudios empíricos de Gustafsson: inteligencia fluida (*Gf*), inteligencia cristalizada (*Gc*) e inteligencia visoespacial (*Gv*). Los conceptos de inteligencia fluida y cristalizada provienen del sistema *Gf-Gc* de Cattell; la primera es entendida originalmente como *"una amplitud general de percepción de relaciones, basada en la magnitud de la eficacia neurológica de la masa celular, que se presenta como una energía existente en cualquier comportamiento actual"* (Cattell, 1987; en Juan-Espinosa, 1997, p. 148); es decir, una suerte de capacidad elemental y biológica independiente de la cultura o la experiencia. No en vano, la inteligencia fluida es habitualmente medida mediante test "libres de cultura" (donde la carga cultural ha sido minimizada). La inteligencia cristalizada sería, por el contrario, el resultado de aplicar *Gf* durante la experiencia vital y educativa para adquirir destrezas de comprensión y razonamiento general con contenido cultural: tareas de vocabulario, operaciones aritméticas, etc. Por último, la inteligencia visoespacial (*Gv*) podría considerarse como un factor añadido por Horn (factor de visualización) en las revisiones empíricas que realizó sobre el modelo de Cattell (y que llevó al modelo de Horn-Cattell; Horn, 1985). *Gv* se considera un factor de manipulación mental de figuras en dos o tres dimensiones (por ejemplo, rotar mentalmente una figura). La obtención del factor general a partir de *Gf*, *Gc* y *Gv* ha mostrado ser una opción eficiente y satisfactoria en numerosas investigaciones (Colom, Abad, Quiroga, Shih y Flores-Mendoza, 2008). Aunque hay intentos recientes de poner en entredicho la teoría factorial jerárquica de Cattell-Horn-Carroll (CHC) las evidencias no han sido aceptadas

por ahora (Johnson y Bouchard, 2007).

La perspectiva del procesamiento de la información

La aproximación psicométrica de la inteligencia describe su estructura y permite obtener puntuaciones que han mostrado ser capaces de predecir un amplio abanico de variables educativas, laborales, etc.; sin embargo, no explica qué significa ser inteligente sin caer en una definición tautológica (Deary, Austin y Caryl, 2000). Una de las vías principales adoptadas por los psicólogos para explorar las bases de la inteligencia humana es el método de los correlatos cognitivos (Deary, 1996). Este método consiste en observar la correlación entre puntuaciones psicométricas y tareas adoptadas de la psicología cognitiva o experimental con la intención de comprobar si algún componente cognitivo puede dar cuenta de cierta cantidad de la varianza psicométrica (Deary y Caryl, 1997).

Esta perspectiva asume la existencia de *procesos* cognitivos que operan sobre la *información* a distintos niveles. Los *procesos de información* pueden entenderse como procesos hipotéticos que describen cómo las personas aprehenden, discriminan, seleccionan y atienden a ciertos estímulos para formar representaciones internas que pueden ser mentalmente manipuladas, relacionadas con representaciones internas previas, almacenadas en memoria a largo o corto plazo, y más tarde recuperadas para implicarse en las decisiones del individuo y en su comportamiento en una determinada situación (Jensen, 1998).

En términos históricos, la psicología cognitiva surge como alternativa al conductismo con la intención de investigar aquellos procesos no observables, mentales, que subyacen a la generación de respuestas a partir de estímulos. La psicología del procesamiento de la información puede considerarse como la rama de mayor importancia e impacto dentro la psicología cognitiva (Bruner, 1990), y en sus orígenes fue una corriente fuertemente inspirada por los desarrollos en computación, cibernética e informática. Esta corriente, surgida en los años 50, es bien conocida por el uso de la 'metáfora del ordenador', la cual asemeja la mente humana a un programa informático y habla de la

cognición en términos de *inputs* y *outputs*, *almacenamiento*, *codificación*, *procesamiento*, *recuperación*, etc. (Newell, Shaw y Simon, 1958). El término 'información' proviene de la Teoría de la Información de Shannon (Shannon, 1949), y en ese contexto se refiere a cualquier estímulo capaz de reducir la incertidumbre en una determinada situación, siendo el bit su unidad básica: la cantidad de información requerida para seleccionar un mensaje entre dos alternativas posibles.

Pocos son en la actualidad los psicólogos cognitivos que hacen referencia a la información y a sus manipulaciones al viejo estilo de la 'metáfora del ordenador' en su versión 'dura' (Klahr, 1992); no obstante, la manera en la que nos referimos a las capacidades, funciones y sistemas cognitivos está claramente influida por la perspectiva computacional. No en vano, Neisser (1967), en su obra clave *Psicología cognitiva*, describió la cognición como aquellos procesos por los que "*la entrada sensorial se transforma, se reduce, se elabora, se almacena, se recupera y se utiliza*" (p. 4).

En cualquier caso, una utilización razonable de los modelos de procesamiento de la información, sin caer en el reduccionismo que algunos autores han criticado (Kuhn, 1992), permite el estudio analítico de otros constructos más complejos, como es el caso de la capacidad intelectual. En efecto, uno de los principios de la psicología computacional es que "*un conjunto relativamente pequeño de procesos elementales basta para producir todo el procesamiento de la información*" (Newell y Simon, 1972, p. 29). Los psicólogos diferencialistas interesados en la inteligencia han encontrado en la psicología cognitiva una vía fructífera para tratar de desgranar los supuestos componentes de las aptitudes intelectuales.

El modelo generalista de procesamiento de la información de Jensen

Existen diferentes teorías o modelos del procesamiento de la información, pero hay dos aspectos generalmente comunes: 1) la idea de que el procesamiento ocurre en fases, ya sea de forma serial o en paralelo; y 2) la ocurrencia en tiempo real, esto es, cada paso en el proceso requiere un intervalo de tiempo determinado. Ningún modelo específico parece haber sido adoptado consensuadamente, por lo que Jensen (1998) propuso un

modelo generalista (véase Figura 1) que recoge los componentes más relevantes. Nuestro interés no es revisar este tipo de modelos, pero comentaremos brevemente el ejemplo publicado por Jensen para ilustrar la lógica detrás de estos sistemas cognitivos y contextualizar la relevancia de la velocidad de procesamiento.

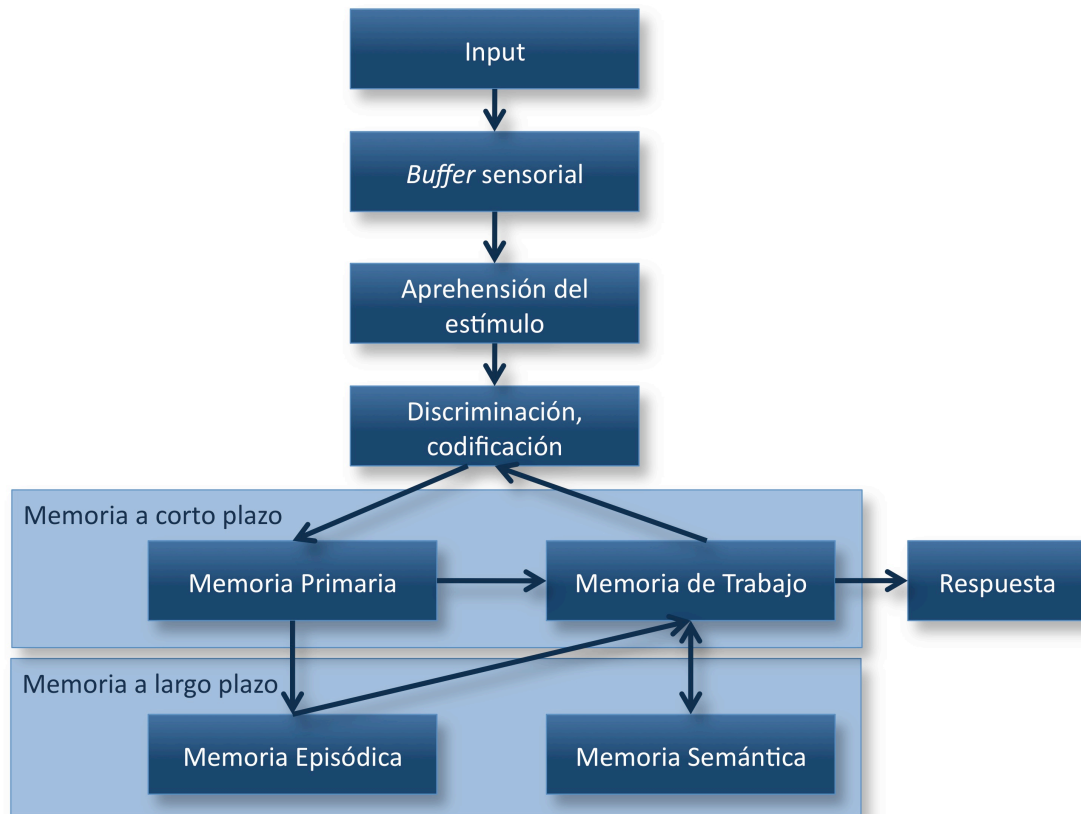


FIGURA 1. Modelo generalista de procesamiento de la información propuesto por Jensen (1998).

En el modelo propuesto por Jensen, el *buffer* sensorial actuaría a modo de filtro de estimulación sensorial, que garantizaría el adecuado funcionamiento de los procesos atencionales. Los procesos perceptivos estarían implicados en la aprehensión del estímulo, es decir, en la percepción de un cambio en un estímulo saliente. La discriminación puede operativizarse como la asignación consistente de respuestas diferentes a estímulos diferentes; la codificación, por otra parte, consiste en la asignación de etiquetas o elementos identificativos al estímulo particular. La diferencia entre estos dos elementos es que, por ejemplo, ante la percepción de un estímulo conocido, se produce tanto el fenómeno de discriminación como el de codificación, ya que el sistema de etiquetas es conocido; sin embargo, ante un estímulo nuevo, podría

darse discriminación pero no codificación.

En este modelo, la memoria a corto plazo (MCP) incluiría la memoria primaria y la memoria de trabajo¹. La MCP se caracteriza por una capacidad limitada y por ser capaz de mantener información activa durante un período corto de tiempo. Se entiende que la memoria primaria es un centro de almacenamiento pasivo en el que no se lleva a cabo ninguna manipulación de la información; esa tarea correspondería a la memoria de trabajo, capaz de almacenar transitoriamente y de operar simultáneamente sobre esa información.

La memoria de trabajo sería, también, el componente encargado de transferir la información a la memoria semántica, que formaría parte de la memoria a largo plazo (MLP). MLP incluye la memoria episódica y la memoria semántica; la primera constituye un almacén de representaciones contextualizadas, con carácter espacio-temporal, mientras que la segunda incluye la información abstracta: símbolos, reglas, estrategias o relaciones sin carácter contextual.

Un aspecto fundamental de este tipo de modelos, especialmente para el tema que nos ocupa, es que se asume que cada fase de procesamiento exige un tiempo de operación, y ese tiempo puede estar sujeto a variaciones intra e inter-individuales, a las que solemos referirnos como *eficiencia* y *velocidad* de procesamiento, respectivamente. Los paradigmas cronométricos suponen una herramienta para tratar de descomponer el tiempo que nuestro sistema cognitivo asigna a la ejecución de cada una de las sub-fases del procesamiento de la información. Distintas tareas cognitivas pueden imponer exigencias a diferentes aspectos del procesamiento y, así, provocar determinados tiempos de reacción o respuesta; por ejemplo, una tarea de tiempo de reacción simple demandaría la actuación del componente de aprehensión estimular, y requeriría un tiempo inferior a una tarea de memorizar una secuencia de dígitos, que actuaría a nivel de la memoria a corto plazo o de trabajo. La MT sería el componente nuclear implicado en tareas de alta complejidad, como pueden ser aquéllas que se plantean en los test psicométricos de inteligencia.

¹ Como se verá más adelante, esta definición entra en conflicto con posturas actuales acerca de estos dos constructos.

Velocidad de procesamiento de la información e inteligencia (o *vía directa*)

Los modelos de procesamiento de la información asumen que los procesos mentales cursan en un tiempo determinado. Desde luego, estos modelos conciben distintos niveles y podrían acomodar desde las tareas más sencillas hasta las más complejas, por tanto exigiendo mayor o menor "recorrido" dentro del sistema, así como mayor o menor "actividad" por parte de cada uno de los procesos cognitivos elementales implicados en cada tarea.

En este contexto resultan de utilidad las denominadas *tareas cognitivas elementales* (TCE), que se caracterizan por ser simples, "focalizadas" en determinada habilidad o contenido y por permitir discriminar a los participantes en función del constructo que tratan de medir. Las TCE pretenden evaluar una serie de procesos cognitivos simples, independientemente de conocimientos específicos o del contenido de la información. Estos procesos pueden ser la captación del estímulo, la discriminación, la elección, la búsqueda visual, el rastreo de la memoria a corto plazo o la recuperación de información desde la memoria a largo plazo, por acudir a ejemplos bien conocidos (Jensen, 1998, 2006). Las TCE son tareas generalmente muy simples en las que las diferencias individuales son observables en los tiempos de reacción, ya que su nivel de complejidad es muy reducido y la comisión de errores resulta inusual y poco informativa. La información más interesante que se puede obtener a partir de estas tareas es el TR promedio², así como medidas de la variabilidad intra-individual en TR (por ejemplo, su desviación típica).

El origen del interés por las diferencias individuales en el tiempo que invertimos en los diversos procesos mentales se remonta a Galton (1883), quien consideró las medidas más elementales de tiempo de reacción (discriminación sensorial) como un *proxy* biológico de las operaciones cerebrales; no obstante, la relación entre el TR y las aptitudes intelectuales fue olvidada durante décadas debido a los poco esperanzadores resultados que se obtuvieron en las primeras incursiones de los psicólogos

² De aquí en adelante utilizaremos el acrónimo TR para referirnos al TR promedio.

diferencialistas en este campo (consúltese la historia en Jensen, 2006; Deary, 1994). Así pues, salvo contadas excepciones, entre las que se incluyen autores ligeramente posteriores como James McKeen Cattell (1890) o Thorndike (1927), la medición de la velocidad mental no volvió a considerarse con seriedad como relevante para la capacidad intelectual hasta el último cuarto del siglo XX. Ya en esta nueva fase, el constructo de la velocidad de procesamiento fue recuperado desde posturas diferencialistas con la intención de comprender mejor las capacidades intelectuales humanas (Eysenck, 1987; Vernon, Nador y Kantor, 1985; Vernon, 1987), también con la esperanza de poder desarrollar un modelo explicativo de la inteligencia (Hunt, 1980).

Las correlaciones del TR con las medidas psicométricas de inteligencia oscilan entre -.10 y -.50, con R múltiples llegando a .60 y .70 (Jensen, 1982; Vernon, 1985). Varios autores han visto en este conjunto de evidencias un soporte de la velocidad cognitiva como proceso básico subyacente a las diferencias individuales en *g* (Eysenck, 1987; Danthiir, Wilhelm, Schulze y Roberts, 2005), es decir, dentro del marco explicativo de los modelos de procesamiento de la información. Esta propuesta suscitó diversas reacciones, muchas de ellas descalificando la velocidad de procesamiento como variable explicativa de la capacidad intelectual. En respuesta a estos movimientos, Jensen (1998) sintetizó la evidencia disponible y concluyó que:

- La correlación entre *g* y TR no se puede explicar por el balance rapidez-precisión (*speed-accuracy tradeoff*), el uso de estrategias cognitivas o la motivación. Tampoco se debe a que los tests de CI empleados exijan un límite de tiempo: la mayor parte de los estudios están basados en tests de CI resueltos por los participantes sin un control del tiempo (Vernon y Kantor, 1986; Vernon y cols., 1985).
- La correlación negativa entre RT y *g* es básicamente independiente del contenido de la tarea (verbal, numérico, visoespacial) tanto de las TCE empleadas para medir el componente de velocidad como de los tests psicométricos para medir *g* (Levine, Preddy y Thorndike, 1987).
- El TR correlaciona con capacidades de segundo orden como *Gf* y *Gc* independientemente de su relación con *g* (Kranzler y Jensen, 1991; Vernon, 1983).

- La combinación de los TR de diferentes TCE aumenta la capacidad predictiva de TR sobre g.

El estudio de la variabilidad intra-individual en los tiempos de reacción (VITR) es históricamente más reciente, pero los resultados provenientes de distintas investigaciones sugieren que la variabilidad en los TR es una medida fiable por su consistencia inter-tarea y su estabilidad temporal (Colom y Quiroga, 2009; Rabbitt, Osman, Moore y Stollery, 2001; Berkson y Baumeister, 1967; Flehming, Steinborg, Langner, Scholz y Westhoff, 2007), que predice la inteligencia (g) independientemente de la velocidad (Jensen, 1992; Bausmeister, 1998) y en ocasiones en mayor medida que ésta (Ej. Dougherty y Haith, 1997, Colom y Quiroga, 2009). De ahí que ambas variables se consideren claramente distinguibles a pesar de la correlación que se suele observar entre ambas (Larson y Alderton, 1990; Kranzler, 1992; Hultsch, MacDonald y Dixon, 2002; Kirkeby y Robinson, 2005). De hecho, ha llegado a proponerse que es justamente la variabilidad intra-individual en los TR y no la velocidad *per se* la variable que está genuinamente relacionada con inteligencia, pues al controlar la colinealidad entre ambas, algunos estudios han mostrado que sólo sigue siendo significativa la correlación entre DTTR y g (Colom y Quiroga, 2009; Martínez y Colom, 2009).

Velocidad de procesamiento e inteligencia en el sistema de memoria de trabajo (o vía indirecta)

Las propuestas de la VP como nucleares a la capacidad intelectual han gozado de cierta fama, aunque la limitada cantidad de varianza de g explicable por las TCE parece haber desanimado a la mayoría de sus seguidores. Una segunda oportunidad se le ha otorgado a la velocidad de procesamiento no ya en el papel de protagonista, sino en uno secundario que, tal vez, sea más congruente con los datos disponibles. Se trata de considerar la VP no de forma aislada sino como parte del modelo cognitivo que mejor se ha comportado a la hora de explicar y predecir la capacidad intelectual: la memoria de trabajo.

La memoria de trabajo (MT) es una capacidad cognitiva relevante para el rendimiento intelectual. A pesar de la falta de consenso acerca de su estructura y definición, se puede delimitar como la capacidad para almacenar y manipular información a corto plazo, según algunos autores en presencia de interferencia o distractores (Engle y Kane, 2004; Engle, 2002; Miyake y Shah, 1999). Baddeley y Hitch (1974) propusieron el primer modelo explícito de memoria de trabajo, compuesto por el ejecutivo central, el lazo fonológico y la agenda visoespacial. El ejecutivo central sería el componente esencial del sistema, encargado de coordinar la información a nivel global, mientras que la agenda visoespacial y el lazo fonológico se encargarían de manipular y almacenar la información específica del dominio correspondiente.

Fue el trabajo de Daneman y Carpenter (1980), sin embargo, el que introdujo un modelo de recursos compartidos, según el cual la memoria de trabajo actuaría de manera funcional a medio camino entre el almacenamiento y el procesamiento de la información. Estos autores propusieron la primera tarea dual de MT, amplitud de lectura (*reading span*), donde se requiere memorizar información a corto plazo -en este caso, palabras- y, al mismo tiempo, ejecutar una tarea con cierta carga de procesamiento -en *reading span*, leer una frase. Esta tarea mostró correlaciones elevadas con pruebas de comprensión lectora, lo cual supuso el comienzo de un gran número de investigaciones centradas en la memoria de trabajo como predictora de las diferencias individuales en capacidades psicométricas. En efecto, los estudios llevados a cabo en las últimas dos décadas reflejan un panorama de relativo consenso en el que la capacidad de memoria de trabajo y la inteligencia general aparecen como dos constructos altamente relacionados (Kyllonen y Christal, 1990; Colom, Flores-Mendoza y Rebollo, 2003; Kane y cols., 2004), si no isomórficos (Stauffer, Ree y Carreta, 1996; Conway, Kane y Engle, 1999; Colom, Rebollo, Palacios, Juan-Espinosa y Kyllonen, 2004; Colom y cols., 2003). En esta línea, Kyllonen (2002) llega a afirmar: “[...] tenemos nuestra respuesta a la pregunta de qué es g. Es capacidad de memoria de trabajo” (p.433). En cualquier caso, la visión isomórfica es rechazada por otros investigadores, aunque generalmente se reconoce el papel fundamental de MT en la inteligencia (Conway y cols., 1999; Ackerman, Beier y Boyle, 2002).

Una vez asumida la estrecha relación entre MT e inteligencia, la siguiente pregunta que

los investigadores han formulado ha sido en relación a qué componente de la memoria de trabajo es el responsable de su asociación con la capacidad intelectual. A raíz de esta pregunta ha sido inevitable que diferentes perspectivas sobre la estructura de MT afloraran, generado una rica confrontación que todavía sigue activa. A grandes rasgos, tres corrientes principales pueden distinguirse: una que considera el control de la atención como componente nuclear de MT; otra en la que el componente de almacenamiento a corto plazo es la base de la memoria de trabajo; y una última perspectiva según la cual la clave radica en la velocidad de procesamiento. La primera está, probablemente, más influida por el concepto de ejecutivo central de Baddeley, y concibe una capacidad general que actuaría en cualquier situación donde fuera necesaria la resistencia a la interferencia o al conflicto, independientemente de la complejidad de la tarea (Engle, Kane y Tuholski, 1999; Kane y Engle, 2002). Aunque se reconoce el componente de almacenamiento de la MT, las diferencias individuales en rendimiento en tareas clásicas de MT (como las tareas duales) serían explicables, según estos autores, por las diferencias en control de la atención. Esta postura, sin embargo, no ha sido corroborada en réplicas de otros autores; en esta línea, Colom y cols. (2008) han mostrado evidencias claramente opuestas a un papel significativo del control atencional como componente explicativo de la relación MT-inteligencia, así como a su integración dentro del sistema de memoria de trabajo. Frente a esto, sus análisis revelaron que la memoria de trabajo y la memoria a corto plazo son constructos apenas distinguibles a nivel de rasgo latente, y la MCP resulta ser el componente clave que da cuenta de la relación entre MT e inteligencia. En esta misma línea, una serie de re-análisis de estudios en los que se apoya la perspectiva atencional han arrojado resultados que apoyan la relevancia de la MCP (Colom, Rebollo, Abad y Shih, 2006).

La tercera corriente considera que la velocidad de procesamiento es el componente clave en la relación entre MT y g (Fry y Hale, 1996; Jensen, 1998; Kail y Salthouse, 1994; Salthouse, 1996; Fry y Hale, 2000; Kail, 2007). Según Jensen (1998), dos propiedades de la memoria de trabajo son las causantes de la importancia de la velocidad a la hora de operar: su capacidad limitada de almacenamiento, y la corta duración de la información activa en memoria. Las operaciones deben tener lugar antes de que ocurra el desvanecimiento (*decay*) de la información; un procesamiento más veloz sería ventajoso porque permitiría procesar o almacenar más información antes de

su desvanecimiento. En este contexto, la velocidad de procesamiento se entiende como una capacidad muy general que afecta a todos los niveles del sistema de MT: codificación, manipulación y recuperación (Conway, Cowan, Bunting, Theriault y Minkoff, 2002).

Esta triple relación se trata explícitamente en Fry y Hale (1996), quienes propusieron el llamado "modelo en cascada" (Figura 2). Según este modelo, los cambios en velocidad de procesamiento asociados al desarrollo tienen un impacto positivo en MT que, a su vez, impactaría en la capacidad de razonamiento. La clave de este modelo se encuentra en que la edad es capaz de predecir VP, que a su vez se relaciona con inteligencia sólo indirectamente, esto es, a través de MT, trazando por lo tanto una *cascada* de relaciones causales. Fry y Hale administraron el test de matrices progresivas de Raven (Raven, Court y Raven, 1983) a una muestra de 214 niños, adolescentes y adultos jóvenes, junto con una serie de TCE y tareas de memoria de trabajo, y estimaron una serie de modelos de ecuaciones estructurales de los que se deducía que 1) diferencias evolutivas (asociadas a la edad) en memoria de trabajo mediarían la relación entre edad e inteligencia; 2) cambios evolutivos en la memoria de trabajo mediarían la relación entre edad e inteligencia, así como entre velocidad e inteligencia; y 3) la edad podría tener también un efecto directo sobre la inteligencia, pero la velocidad no lo tendría.



FIGURA 2. Modelo en cascada de Fry y Hale (1986).

El modelo en cascada es de corte claramente evolutivo pero, paradójicamente, los resultados de Fry y Hale (1996) provienen de un estudio transversal, por lo que la medida de cambios en el desarrollo no es tan adecuada como podría serlo en un diseño longitudinal. Kail (2007) publicó un trabajo donde se aplica tal diseño al modelo en

cascada de Fry y Hale (1996). Para ello, evaluaron a 160 niños (edad promedio = 10.35, SD = 1.44) en dos ocasiones, dejando pasar un año entre ambas evaluaciones. En el tiempo 1 se evaluó MT, VP e inteligencia, y en el tiempo 2 sólo inteligencia. Para medir MT se utilizaron dos tareas: *reading span* y su versión auditiva, *listening span*. La velocidad de procesamiento fue capturada mediante dos tareas de velocidad psicométricas: una tarea de emparejamiento visual y una tarea de "unir con flechas" (*cross out*). La capacidad de razonamiento fue evaluada mediante el test de matrices progresivas de Raven. Los resultados obtenidos apoyaron, según los autores, el modelo en cascada, ya que se verificó la secuencia de relaciones establecidas por el modelo y, además, MT fue capaz de predecir las puntuaciones en el test de Raven adquiridas en el tiempo 2.

Sin embargo, a partir del trabajo de Kail (2007) con niños, Gregory, Nettelbeck, Howard y Wilson (2009) trataron de replicar el trabajo de aquéllos en una muestra de ancianos, con resultados menos favorables al modelo en cascada. Estos autores se preguntaron si cabría esperar un deterioro en MT causado por un deterioro en VP asociado a la vejez, de la misma manera en la que los incrementos en VP asociados al desarrollo implicarían, según el modelo en cascada, un incremento en MT. Salthouse (1991), en un estudio transversal donde se analizó una muestra con un amplio rango de edad (20-84 años), ya observó un efecto similar al postulado por Fry y Hale (1996), pero una confirmación longitudinal era necesaria. Los resultados de Gregory y cols. (2009), sin embargo, no apoyaron el modelo de cascada, ya que se encontraron relaciones significativas no sólo entre VP y MT, sino también entre la velocidad de procesamiento y la capacidad intelectual, así como entre la edad y la memoria de trabajo -relaciones que rompen la ruta causal que exige el modelo. Estos resultados hicieron pensar a los autores que, probablemente, el modelo en cascada no fuera válido en la población de edad avanzada. Otros trabajos han puesto a prueba el modelo en cascada y lo han replicado parcialmente (por ejemplo, en niños pero no en adultos: Nettelbeck y Burns, 2010).

Aun siendo cierto que el modelo en cascada exige una estructura relacional muy restrictiva entre sus componentes, los estudios que lo han puesto a prueba (lo repliquen o no) coinciden en que 1) la velocidad de procesamiento es un componente relevante de

la memoria de trabajo, y 2) VP se relaciona con la capacidad intelectual, directa o indirectamente. No obstante, parece razonable asumir que, si se desea medir la velocidad de procesamiento asociada con el sistema de la memoria de trabajo, entonces la TCE empleada debería garantizar que el procesamiento de la información tenga lugar dentro de dicho sistema. En esta línea, Conway y cols. (2002) criticaron la literatura previa e hicieron énfasis en la necesidad de utilizar TECs de velocidad de procesamiento con cierta carga de memoria de trabajo si lo que se desea es relacionar ambos constructos. Sin embargo, Colom y cols. (2008) mostraron serias reservas acerca de la propia elección de tareas de velocidad en Conway y cols. (2002). Los últimos utilizaron pruebas psicométricas de velocidad (comparación de patrones, comparación de letras y copia de números) tradicionalmente consideradas como tareas de velocidad perceptiva (Carroll, 1993), que presentan dos importantes limitaciones: 1) no cumplen, según Colom y cols. (2008), con los requerimientos mínimos de almacenamiento a corto plazo que una medida de VP integrada en MT debería cumplir, y 2) las tareas psicométricas empleadas ofrecen una puntuación basada en el número de respuestas correctas, cuando es preferible diseñar tareas que permitan la recogida de tiempos de respuesta en cada ensayo (Jensen, 1998; 2006).

Con esta idea en mente, Colom y cols. (2008) adaptaron el paradigma de TEC del rastreo de memoria, propuesto inicialmente por Saul Sternberg (Sternberg, 1966; 1969; Hunt, Frost y Lunneborg, 1973), para desarrollar medidas de velocidad en el contexto del sistema de memoria de trabajo y poder, así, abordar adecuadamente el papel de VP en la relación MT-g. En consonancia con este paradigma, las TCE propuestas por Colom y cols. (2008) exigían al participante mantener en su memoria a corto plazo una pequeña carga de información (por ejemplo, dígitos) y ejecutar una respuesta ante la presentación de un estímulo de prueba. Se desarrollaron tres versiones informatizadas inspiradas en este paradigma, cubriendo los dominios verbal, numérico y espacial. En la tarea verbal, se presentaba una secuencia de entre tres y cinco letras, que podían ser mayúsculas o minúsculas, y tras la última letra presentada se mostraba un punto de fijación (asterisco) que alertaba al participante del final de la secuencia de estímulos a memorizar; finalmente, una letra de prueba se presentaba y el participante debía responder, tan rápido como fuera posible, si esa letra pertenecía o no al set de memoria, ignorando su condición de mayúscula o minúscula. En cada ensayo, el programa

registraba el tiempo de respuesta del participante (esto es, el tiempo en milisegundos desde la presentación de la letra de prueba hasta la ejecución de la respuesta). La versión numérica de la tarea incluía dígitos en lugar de letras, y en ella el participante debía responder si el dígito de prueba era o no divisible (obteniendo un resultado exacto) entre alguno de los dígitos del set de memoria. En la versión espacial los estímulos eran flechas con distintas formas que podían adquirir una de siete orientaciones posibles (múltiplos de 45 grados). La tarea del participante consistía en responder si la orientación de la flecha de prueba coincidía con alguna orientación de las flechas presentadas previamente, ignorando su forma concreta.

Una vez implementadas las tareas de velocidad bajo el paradigma original de rastreo de memoria, Colom y cols. (2008) observaron el papel de la velocidad de procesamiento en el sistema de MT, encontrando correlaciones de 0.5 entre variables latentes de VP y MT, y de 0.7 entre VP y un factor latente de funciones ejecutivas (definido por las tareas *2-back*, *keep track* y *letter-number*), lo que resulta coherente con respecto a estudios disponibles en la literatura previa (Ackerman y cols., 2002; Case, Kurland y Goldberg, 1982; Towse, Hitch y Hutton, 2002). Se observó también que la velocidad de procesamiento era capaz de predecir la capacidad intelectual, con un coeficiente estructural de 0.45.

Adoptando este paradigma como una forma adecuada de aproximarse a la velocidad de procesamiento en este contexto teórico, Burgaleta y Colom (2008) pusieron a prueba los modelos de memoria de trabajo más discutidos en ese momento, así como su relación con la capacidad intelectual, evaluando de manera concurrente distintos constructos propuestos en la literatura como posibles componentes de la MT: la capacidad de memoria a corto plazo, la velocidad de procesamiento, el control atencional y la eficiencia de procesamiento. La lógica detrás de este trabajo era que la "competición" de estos constructos por explicar la varianza de la MT, en el contexto de una regresión múltiple por pasos (*stepwise*), informaría acerca de qué elementos componen el sistema de memoria de trabajo y qué variables son prescindibles. MCP fue evaluada mediante dos tareas clásicas, *corsi block* y amplitud numérica (*forward digit span*), siguiendo a Miyake, Friedman, Rettinger, Shah y Hegarty (2001). La memoria de trabajo se evaluó con otras dos tareas ampliamente utilizadas en la literatura: *computation span* y *dot*

matrix (Ackerman y cols., 2002; Miyake y cols., 2001). Para medir control atencional se emplearon la tarea de flancos numérica (Eriksen, 1974) y la tarea de Simon (Simon, 1969); de nuevo, tareas clásicas en las que se requiere actuar en presencia de conflicto. Para valorar la eficiencia de procesamiento³ se diseñaron nuevas tareas cuyo objetivo era mantener constante la carga de almacenamiento a corto plazo, pero aumentando progresivamente la complejidad de las operaciones (la versión numérica presentaba sumas, luego restas, y por último ambas presentadas pseudo-aleatoriamente; la versión espacial exigía superponer figuras o restarlas). Por último, la inteligencia se representó como Gf (inteligencia fluida) y se evaluó mediante el subtest de razonamiento PMA-R (Primary Mental Abilities Battery; Thurstone, 1938) y el test de razonamiento abstracto DAT-AR (Differential Aptitude Test Battery; Bennett, Seashore y Wesman, 1990). Los resultados mostraron, por un lado, que la memoria a corto plazo y, en menor medida, la velocidad de procesamiento eran las únicas variables que explicaban una parte significativa de MT; y, por otro, que la relación entre la memoria de trabajo y la inteligencia podía explicarse fundamentalmente gracias a la contribución de la memoria a corto plazo, pero también de la velocidad de procesamiento.

En resumen, en este apartado se han revisado brevemente las evidencias acerca de la red de relaciones en la que la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y la inteligencia aparecen como constructos asociados. Esta revisión permite enmarcar la concepción de la velocidad como una variable que puede ser entendida desde el sistema de la memoria de trabajo. En cualquier caso, diferentes teorías han sugerido distintas rutas para explicar g a partir de VP, aunque es interesante observar la prevalencia de las explicaciones *bottom-up*, algo que se verá con mayor claridad en la sección acerca de las teorías biológicas que tratan estas relaciones. No obstante, antes de revisar esas teorías inspeccionaremos más de cerca la velocidad y la eficiencia de procesamiento prestando atención a los diversos paradigmas de TCE que permiten su medición.

³ Nótese que, en Burgaleta y Colom (2008), por *eficiencia de procesamiento* no se entiende la variabilidad de los tiempos de reacción tal y como estamos haciendo en el presente texto, sino en el marco de las tareas duales de memoria de trabajo que, presuntamente, requieren almacenamiento y procesamiento simultáneo de la información; esta *eficiencia* podría denominarse simplemente *capacidad de procesamiento* o de *manipulación*.

Medición de la velocidad y eficiencia de procesamiento

Como se ha visto, desde el marco de las diferencias individuales el principal interés en el procesamiento de información radica en el intento por descomponer los procesos mentales presuntamente implicados en la resolución de problemas complejos, como una forma de avanzar en la comprensión de la capacidad cognitiva. Sin embargo, se asume que la cantidad de procesos que supuestamente intervienen en la resolución de un ítem en un test de capacidad cognitiva es demasiado grande como para tratar de descomponer la actividad en una tarea psicométrica de manera razonable (Jensen, 1998).

Esta coyuntura obliga a aproximarse a este problema desde una perspectiva alternativa: diseñando tareas muy concretas que permitan aislar aspectos específicos del procesamiento de la información. Las tareas cognitivas elementales son, tareas sencillas que buscan minimizar cualquier requerimiento de habilidades o conocimientos previos, así como garantizar que la dificultad de la tarea sea lo suficientemente baja como para permitir a cualquier participante obtener una tasa de errores mínima o nula. El foco de atención se traslada, por tanto, al tiempo necesario para completar la tarea (es decir, a la velocidad).

En el escenario más sencillo, un ensayo de TCE consiste en la presentación de un estímulo ante el cual el participante debe emitir una respuesta lo más rápidamente posible. Una tarea completa está conformada por una secuencia de ensayos, y cada ensayo es, por regla general, una secuencia de presentaciones a intervalos concretos. De este modo, el participante es advertido del comienzo del ensayo (generalmente mediante la presentación de un símbolo determinado) y, a continuación, tiene lugar la presentación de el/los estímulo/s. Las TCE, por norma general, van acompañadas de ensayos de práctica, y las instrucciones subrayan que el objetivo fundamental es realizar la tarea a la mayor rapidez posible. Para aumentar la fiabilidad de la tarea se suele incluir un número elevado de ensayos, lo cual es viable gracias a la corta duración de cada uno de ellos.

Las dos medidas esenciales que pueden registrarse en cada ensayo son el tiempo de

reacción (TR) y si la respuesta es correcta o incorrecta. El TR es, por lo general, el intervalo de tiempo que transcurre desde la presentación del estímulo hasta la ejecución de la respuesta por parte del participante, si bien esta definición puede verse ligeramente modificada en función del paradigma. La recogida de errores puede utilizarse para eliminar los tiempos de reacción correspondientes a los ensayos donde el participante ha cometido un error.

Puesto que las TCE se centran en el registro de TR, la mayoría de tareas son informatizadas, bien en forma de consolas específicamente diseñadas para la investigación, bien como programas de ordenador que utilizan la pantalla y el teclado como interfaz (Jensen, 1998; 2006). La actividad motora exigida por las TCE suele consistir en presionar o soltar un número reducido de teclas, poniendo especial cuidado en minimizar esta actividad -es decir, asegurando que el participante deberá realizar movimientos cortos de manos o dedos y que las teclas no ofrecerán excesiva resistencia, de manera que el componente motor no añada ruido, en la medida de lo posible, a la medida cognitiva. Además, el investigador debe diseñar un entorno experimental libre de ruidos y distracciones.

Una vez registrados los TR correspondientes a los ensayos de la tarea, es práctica habitual pre-procesar los datos para eliminar casos extremos (TRs muy reducidos o muy elevados). Aquellos TR por encima de 3 desviaciones típicas se suelen considerar inválidos, fruto de distracciones o alguna otra anomalía (Jensen, 2006). Tiempos de reacción inferiores a 100-150 ms son también eliminados, ya que rebasan el tiempo mínimo requerido por el sistema nervioso periférico y central para transmitir información (Fieandt, Huhtala, Kullberg y Saarl, 1956; Welford, 1980). TR extremadamente reducidos suelen estar causados por errores de anticipación o por respuestas al azar.

El siguiente paso tras la depuración de los TR brutos es condensar la información en medidas sumario que sean sensibles a las diferencias individuales. Se pueden obtener tres tipos fundamentales de medida a partir de la elaboración de los TR brutos: medidas de tendencia central, medidas de variabilidad, y medidas de acierto. Las primeras suelen ser el centro de atención de los investigadores, ya que se consideran una medida de

velocidad⁴. Las medidas de variabilidad intra-individual, por el contrario, se han propuesto como indicadores de "eficiencia neural" o "eficiencia de procesamiento de la información", idea a la que volveremos más adelante.

Las dos medidas de tendencia central más utilizadas en este campo son la mediana (percentil 50) y la media aritmética. Ambas medidas presentan ventajas y desventajas: la mediana es una medida apropiada en este contexto debido a que la distribución de tiempos de reacción es generalmente asimétrica, al tiempo que es resistente a la presencia de TR extremos. Por el contrario, en ausencia de casos extremos, el error típico asociado a la media es normalmente inferior al asociado a la mediana. Además, la media aritmética es aditiva, lo que permite manipulaciones que son ilegítimas en el caso de la mediana; por ejemplo, para dos o más grupos con igual tamaño muestral (N), la media de las medias es igual a la media total. Esta condición no se cumple para la mediana. El uso de una u otra medida debería decidirse en función de los objetivos específicos de la investigación, por ejemplo dependiendo de si se espera depurar o no los TR brutos, o si las medidas de tendencia central obtenidas en la TCE se van a utilizar de manera aislada o si se piensa combinar con otras tareas.

Medidas psicométricas de velocidad: ¿son equivalentes?

Es necesario resaltar que no existe consenso absoluto acerca de que las tareas cognitivas elementales sean la mejor o la única manera de medir velocidad de procesamiento. Algunos autores optan por versiones psicométricas (de lápiz y papel) de estas tareas. Un buen ejemplo de este tipo de medidas, y ampliamente utilizado por formar parte de la batería Wechsler (Wechsler, 1981), es *Digit-Symbol*. En esta tarea se proporciona una lista de pares formados por un dígito y un símbolo (por ejemplo, 1/-, 2/^, etc), y a

⁴ Aunque aquí utilizaremos el término *velocidad*, esta denominación es incorrecta propiamente hablando, por dos motivos: 1) velocidad es una magnitud vectorial, frente a rapidez, que es escalar. Por tanto, el segundo término es menos inadecuado. El origen de esta confusión puede estar en la traducción del inglés, ya que en física *speed* equivale a rapidez, mientras que *velocity* significa velocidad. 2) la unidad de medida en las TCE es el tiempo, no la distancia recorrida por unidad de tiempo; en cualquier caso, sería más acertado hablar del recíproco de la rapidez, que sería el tiempo empleado en "recorrer" una unidad de distancia. En el caso de las TCE, la distancia constante sería, supuestamente, el "recorrido" que el procesamiento de la información lleva a cabo desde la presentación del estímulo hasta la grabación de la respuesta del participante.

continuación se presenta una lista de dígitos a los que el participante debe adjudicar el símbolo correcto tal y como aparece en la lista inicial en la parte superior de la hoja. Esta tarea debe completarse lo más rápido posible en un tiempo limitado, normalmente 90 o 120 segundos. Por lo tanto, la puntuación de velocidad es en realidad el número de ítems que se puede responder correctamente dentro de ese límite de tiempo.

Por supuesto, este tipo de tareas no permiten obtener medidas de variabilidad intra-individual ya que no hay registro de TR, así que la primera limitación que presentan es ésta. En segundo lugar, se ha generado cierta polémica, aún vigente, acerca de si los indicadores de velocidad capturables mediante tareas psicométricas son equivalentes a los derivados de TCE informatizadas, en parte debido al componente motor implicado en las versiones psicométricas. Y, en tercer lugar, existe una cierta confusión acerca del papel que juegan las TCE, ya que a veces se consideran explicativas de la inteligencia (desde el procesamiento de la información) y otras veces se consideran descriptivas (parte de las teorías factoriales de la inteligencia). Con respecto a estas últimas, no tenemos más que acudir al modelo de Carroll (1993) o al Gf-Gc (Horn y Noll, 1994) para detectar la inclusión de factores de velocidad. Por ejemplo, en el modelo de los tres estratos, encontramos los factores Rapidez Amplia (Gs), que incluye 1) velocidad perceptiva (*"tasa de búsqueda y comparación de formas visuales"*) , 2) Facilidad numérica (*"facilidad a la hora de manipular números en cualquier formato [...] no limitado a test implicando operaciones aritméticas"*) y 3) tasa de ejecución de test (tasa de rendimiento en una variedad de tareas sencillas); Velocidad de Procesamiento Amplia (Gt), comprendida como la *"velocidad de decisión en varios tipos de tareas de tiempo de reacción"* (Carroll, 1993, p.625) y que incluye tareas clásicas de TR simple y de elección, procesamiento semántico y comparación mental; y, por último, Velocidad Psicomotriz Amplia (Gp), que correspondería a la velocidad del componente motor de las tareas de TR.

En resumen, las TCE informatizadas y las tareas de velocidad psicométrica son a veces equivalentes y a veces no; y en ocasiones se consideran explicativas o nucleares y, en otras, se consideran parte de la capacidad intelectual -aunque en este último caso ocupando siempre un lugar de escasa relevancia, como en Carroll (1993). Jensen (1998), en relación con la supuesta intercambiabilidad de estas modalidades, afirma que

"algunos psicómetras han creído erróneamente que las medidas de TR capturan el mismo factor de velocidad que es medido por tareas psicométricas, como comparaciones de series de números [...] El hecho es que la velocidad psicométrica [...] es algo completamente distinto de la velocidad de procesamiento de la información medido mediante TR" (p. 224). Jensen (2006) ha mostrado también que estos test, que imponen una gran presión de tiempo sobre los participantes, se relacionan más bien con variables de personalidad (introversión-extraversión), informando de correlaciones entre extraversión y tiempo necesario para completar *ad libitum* estas tareas de -0.4.

Concordamos con Jensen (1998; 2006) en la medida en que consideramos las TCE informatizadas como herramientas más apropiadas de evaluación de la velocidad de procesamiento, ya que permiten un mayor control sobre la ejecución y un registro más rico de información cronométrica, e implican en menor medida destrezas psicomotoras que alejan de la evaluación del aspecto cognitivo del rendimiento. En cualquier caso, la elección de estas tareas debería estar supeditada a las necesidades concretas de la investigación: por ejemplo, será imprescindible emplear TCE si se desea evaluar VITR, pero emplear una tarea psicométrica podría ser adecuado si se desea evaluar velocidad en un contexto donde se dispone de poco tiempo de evaluación.

En el ámbito de las TCE se han planteado diversos paradigmas desde los que evaluar VP, y los paradigmas cronométricos más conocidos exploran desde los procesos cognitivos más sencillos (perceptivos, atencionales) hasta procesos de cierta complejidad (rotación mental, tareas duales). En el siguiente apartado revisaremos los paradigmas de uso más frecuente, haciendo una breve descripción de cada uno de ellos.

Paradigmas cronométricos

En esta sección serán revisados, sin ánimo de exhaustividad, los paradigmas de tiempo de reacción más frecuentemente utilizados, lo que permitirá aproximarse de manera más eficiente a la investigación que ha empleado estas tareas elementales. Se hará una presentación secuencial combinando momento histórico de aparición y nivel de complejidad o de *profundidad* del componente de procesamiento de la información

evaluado.

Tiempo de reacción simple (TRS)

Estas tareas son las primeras TCE utilizadas en la historia de la psicología, propuestas inicialmente por Donders (1969). TRS se evalúa pidiendo responder ante la aparición de un único estímulo simple (un destello luminoso o un sonido; Figura 3). No hay elección o discriminación implicada, y el tiempo medio de respuesta ante las tareas de SRT ronda los 200 ms (Welford, 1980). Recuperando el modelo de procesamiento de información de Jensen (Figura 1), mediante estas tareas se involucraría al componente de aprehensión.

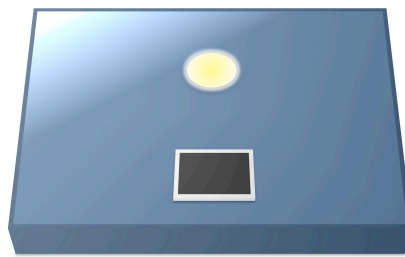


FIGURA 3. Consola para la evaluación del tiempo de reacción simple.

El TRS implica la actividad de 3 elementos, dos de ellos periféricos y uno central. Los elementos periféricos tienen que ver con la entrada y la salida de información al sistema central (el cerebro): el primero sería la transducción del estímulo desde los órganos de los sentidos a través de las fibras nerviosas hasta el sistema nervioso central; el segundo estaría compuesto por los impulsos nerviosos eferentes que desembocan en la respuesta motora. El componente intermedio y central es el tiempo de procesamiento mental necesario para aprehender el estímulo y gestionar los dos sistemas periféricos. En las tareas de SRT, el participante no debe hacer ninguna discriminación ni tomar decisiones.

Tiempo de reacción de discriminación (TRD)

Bajo este paradigma, el participante debe responder ante una de dos posibilidades (p.e. una luz verde y una luz roja; Figura 4). Los componentes de estas tareas son los mismos que en el TRS, pero en este caso se añade un paso adicional, es decir, el tomar la decisión de si la luz es roja o verde.

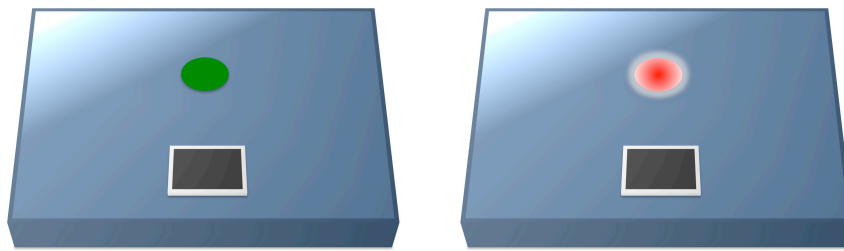


FIGURA 4. Consola para la evaluación del tiempo de reacción de discriminación. El participante debe ignorar, por ejemplo, la presentación de una luz verde, y pulsar el botón cuando la luz sea roja.

Esta tarea fue también propuesta inicialmente por Donders (1969) quien sostuvo que la sustracción TRD - TRS arrojaría una medida del tiempo necesario para realizar la discriminación en sentido estricto, aunque esta operación no se ha visto avalada por evidencias empíricas; el método de Donders asumía un efecto aditivo de las distintas operaciones en el TR, pero esto se ha mostrado incorrecto ya que no concibe la presencia de potenciales interacciones (Jensen, 2006). Este problema fue salvado inicialmente por Sternberg (1969), quien aplicó por primera vez el análisis de varianza (ANOVA) a las medidas de TR.

Tiempo de reacción de elección (TRE)

El TRE (*choice reaction time*), también dentro de la propuesta inicial de Donders (1868), exige tanto la discriminación del estímulo como la elección entre dos o más alternativas de respuesta, cada una de las cuales está necesariamente vinculada a un estímulo determinado.

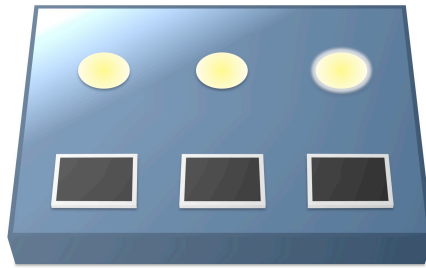


FIGURA 5. Consola para la evaluación del tiempo de reacción de elección.

Una modalidad de este paradigma podría implementarse mediante una consola con tres botones y tres luces (Figura 5) donde se presenta el estímulo de forma aleatoria (se ilumina la luz), y el participante debe pulsar el botón correspondiente a esa luz (si se enciende la tercera luz, pulsará el tercer botón). Tomar una decisión constituye, por tanto, realizar un proceso cognitivo que añade complejidad a la tarea. Si se restara, de nuevo según Donders, el TRE del TRD, se obtendría el tiempo necesario para realizar una decisión cognitiva.

El paradigma de Hick

Este paradigma está originalmente basado en el TRE y se puede poner a prueba a través de la denominada “consola de Jensen”, que incluye un botón de inicio y 8 botones luminosos de respuesta (Figura 6).

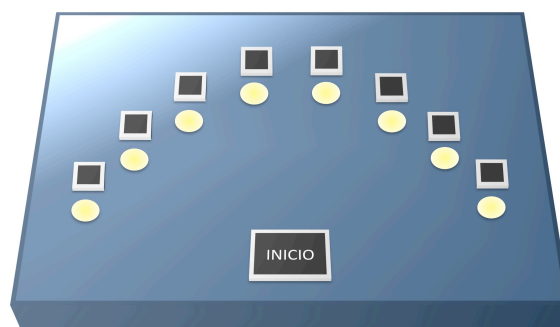


FIGURA 6. Consola de Jensen.

El participante debe mantener pulsada la tecla 'inicio'. Cuando se encienda una luz, deberá liberar la tecla y pulsar el botón correspondiente a la luz iluminada. Este diseño permite calcular el tiempo de movimiento (desde que se suelta la tecla inicio hasta que se presiona el botón de la luz) y el tiempo de reacción (desde que se enciende la luz hasta que se suelta el botón inicio). El aparato está pensado para que se vea únicamente una luz, dos, cuatro, o todas ellas, lo que se correspondería con las condiciones de 0, 1, 2 y 3 bits de información, respectivamente. Este paradigma está basado en la ley de Hick (1952), que postula que, a medida que aumentan los bits de información (esto es, el número de respuestas posibles o *incertidumbre*), aumenta también el TR, y este incremento es lineal. La información de mayor interés que se puede obtener mediante este paradigma es la pendiente positiva de la recta que se ajusta al incremento de TRs en las distintas condiciones de incertidumbre.

El paradigma de la “excepción” u odd-man-out (OMO)

Propuesto por Frearson y Eysenck (1986), emplea originariamente la consola de Jensen, pero introduciendo modificaciones que pretenden incrementar el componente de discriminación con respecto al paradigma de Hick (Figura 7).

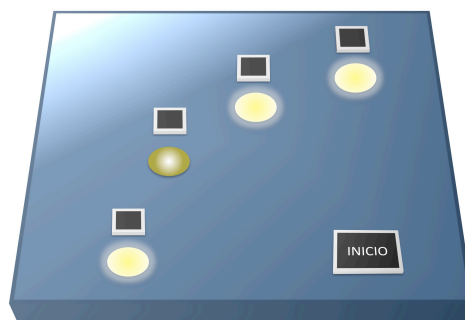


FIGURA 7. Consola de Jensen modificada para el paradigma OMO.

Esta vez, el participante debe considerar tres luces iluminadas en cada ensayo, de las cuales 2 están más próximas entre sí que con respecto a la tercera (la excepción). La tarea del participante consiste en detectar la más distante y responder presionando sobre ella. Este incremento teórico en la complejidad de la tarea se asocia a mayores correlaciones con el CI que la variante de 3 bits (la más compleja) del paradigma de

Hick.

El paradigma del rastreo visual (visual scanning)

Neisser (1967) propuso inicialmente este paradigma, en el que se evalúa la velocidad de búsqueda visual. Por ejemplo, en un monitor se presenta, en primer lugar, un dígito de prueba que el participante debe recordar, y a continuación se muestra una secuencia de dígitos; el participante debe responder si el estímulo inicial se ha presentado o no en la secuencia (Figura 8). Aunque el formato original de presentación era secuencial, posteriores usos derivaron en una presentación simultánea de toda la información necesaria para completar la tarea (Jensen, 1998; 2006). En este paradigma el TR es función lineal del número de elementos presentados (Jensen, 1987). Una versión más reciente de este paradigma, el llamado *test k*, fue propuesta por Dalteg y cols. (1997). En cada ensayo se presentan diez elementos (letras o cuadrados) en diferentes posiciones espaciales, y en el 50% de los ensayos, y de manera aleatoria, se incluye la letra k, que el participante debe detectar. Por lo tanto, el resto de elementos funcionan como distractores.

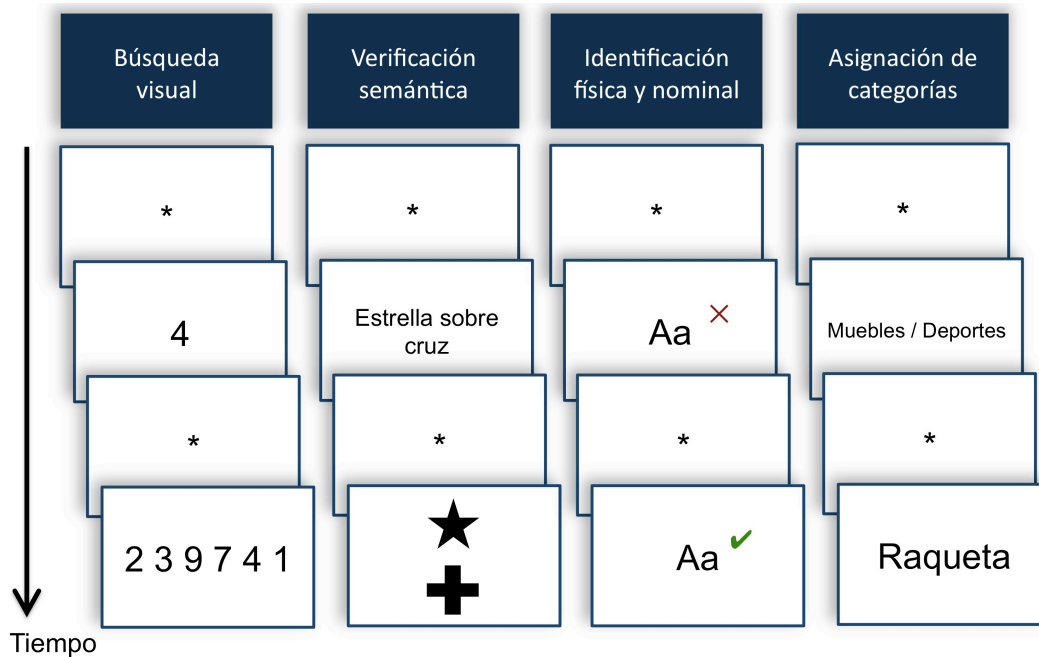


FIGURA 8. Ejemplos de ensayo para los paradigmas de búsqueda visual, verificación semántica, identificación física y nominal, y asignación de categorías.

El paradigma del rastreo de memoria a corto plazo (memory scan)

Este paradigma, también conocido como reconocimiento a corto plazo, fue propuesto por Sternberg (1966, 1969) y revisado más tarde por Hunt y cols. (1973). La tarea original podía tener la siguiente forma: se presenta una serie de entre 1 y 7 dígitos (simultánea y aleatoriamente) durante 3 segundos, tiempo que el participante debe emplear para memorizarlos. Transcurridos los 3 segundos, la pantalla se queda en blanco durante 1 segundo y se presenta un dígito de test. En ese momento el participante responde si (botón 'sí') o no (botón 'no') el dígito de prueba se ha presentado en la serie inicial que se ha memorizado. Como puede verse, el diseño es el inverso al del paradigma de rastreo visual, y requiere que la búsqueda tenga lugar *mentalmente* en lugar de visualmente (significando que una tarea es más perceptiva frente a la otra, que supuestamente exigiría más recursos a la memoria de trabajo). Modificaciones posteriores de esta tarea presentaron los estímulos a memorizar secuencialmente⁵. Tanto en el trabajo original de Sternberg (1966) como en posteriores usos de este paradigma (Jensen, 1987) se ha observado que el tamaño del *set* de memoria provoca un incremento lineal del TR.

Test de verificación semántica o verificación de oraciones

Este paradigma fue inicialmente propuesto por Baddeley (1968). En las tareas originales se presenta una frase acerca de la posición de dos figuras, una estrella y una cruz, afirmando si un elemento se encuentra encima o debajo del otro ("estrella encima de cruz", "estrella debajo de cruz", "estrella no encima de cruz", "estrella no debajo de cruz", y las cuatro combinaciones cruz-estrella posibles). A continuación se presenta la imagen de la cruz y la estrella en una posición que puede coincidir o no con la frase presentada anteriormente. El participante debe responder si ambas presentaciones coinciden. Una versión más compleja, incluyendo tres elementos (letras) fue propuesta por Jensen, Larson y Paul (1988), de manera que los descriptores verbales podían hacer

⁵ Véase la sección Método del trabajo empírico para una ilustración de estas tareas.

referencia a los tres elementos simultáneamente (p.e., "A entre B y C").

El paradigma de identificación física y nominal de Posner

Este paradigma parte de la tarea clásica de identificación física y nominal de Posner y cols. (1969), que permite medir el tiempo necesario para acceder al significado de un elemento de información en la memoria a largo plazo. Al participante se le pide identificar físicamente dos letras, o bien realizar una identificación basada en su significado (Figura 8). La identificación física, es decir, responder si ambas letras son iguales (por ejemplo, AA son físicamente iguales, pero Aa, AB y Ab son diferentes) no requiere acceder a la memoria a largo plazo, mientras que la semántica (en cuya condición AA y Aa serían iguales) sí. La diferencia entre el TR necesario para completar la identificación física y la semántica sería la velocidad de acceso a la memoria a largo plazo.

Paradigma de clasificación verbal o de asignación de categorías

En esta TCE también se demanda el acceso a la memoria a largo plazo; el participante debe responder si un elemento presentado en pantalla (palabra, imagen, etc) pertenece a una categoría especificada previamente (Figura 8). Existen múltiples variaciones de esta tarea, básicamente en función del número de categorías y del tipo de información presentada; un ejemplo típico (Miller y Vernon, 1992) emplea cinco categorías de palabras (ropa, frutas, animales, muebles y deportes) y presenta pares de palabras ante el cual el participante debe responder si la segunda palabra puede contenerse en la misma categoría a la que pertenece la primera.

Otros paradigmas cronométricos

Otras TCE más específicas podrían también incluirse en la clasificación de paradigma cronométrico, a pesar de ser poco utilizadas en el contexto de la psicología diferencial como indicadores de velocidad de procesamiento. El paradigma *oddball*, por ejemplo, se considera un indicador de atención selectiva y exige detectar excepciones o apariciones infrecuentes en la presentación de estímulos. Una versión visual de la tarea presentaría una secuencia de cuadrados y, de manera intercalada, presentaría círculos con una ocurrencia muy limitada (digamos, 95% cuadrados y 5% círculos). Este paradigma ha sido empleado en más de mil estudios de ERP (Herrmann y Knight, 2001; Picton, 1992) y goza de gran popularidad en investigaciones de actividad cerebral fMRI (Huettel y McCarthy, 2004).

Tal vez el mejor ejemplo de TCE que suelen considerarse como pertenecientes a una categoría distinta son las tareas de control atencional o monitorización del conflicto. En este tipo de TCE se suelen combinar dos sub-tareas: una en la que existe conflicto y otra en la que no. Hay diversas maneras de generar conflicto. Un buen ejemplo es el de la tarea de Stroop (Stroop, 1935), donde el participante debe responder a estímulos que varían en dos dimensiones, una de las cuales debe ser ignorada. En la versión clásica de la tarea, se muestran palabras escritas en diferentes colores; la tarea del participante puede ser leer la palabra o nombrar el color de la tinta en el que está escrita la palabra. Se suelen utilizar tres condiciones experimentales: condición de control (nombrar el color de una serie de letras “x” o de una palabra neutra, o leer el nombre de un color escrito con tinta negra, según el objetivo), condición congruente (el color de la tinta coincide con la palabra: por ejemplo, “verde” en color verde) y condición incongruente (por ejemplo, “verde” en color rojo). Cuando el objetivo planteado en las instrucciones experimentales consiste en leer la palabra, los participantes son efectivos al ignorar el color de la tinta (lo que se observa comprobando que el color de la tinta en que se presentan las palabras no influye en el tiempo de lectura). Sin embargo, cuando la tarea es nombrar el color de la tinta, los participantes no son capaces de evitar los efectos de la palabra en situaciones de conflicto, mostrando latencias mayores que para estímulos control (efecto de interferencia) en la condición incongruente. Otras tareas clásicas de conflicto atencional son la tarea de Simon (Simon, 1969) o el test de flancos (Eriksen,

1974).

Por último, conviene destacar el caso de los paradigmas cronométricos donde no se emplea el TR *per se*. Estos paradigmas suelen tener como objetivo eliminar o minimizar el TR motor (el procesamiento periférico) y garantizar una medida lo más *cognitiva* posible. El mejor ejemplo de esta categoría, ampliamente utilizado en el contexto de la psicología diferencial, es el paradigma del tiempo de inspección (Vickers, Nettelbeck y Willson, 1979). Este paradigma se puede encontrar tanto en su versión visual como auditiva, aunque aquí nos ceñiremos a la primera modalidad para su ilustración (Figura 9).

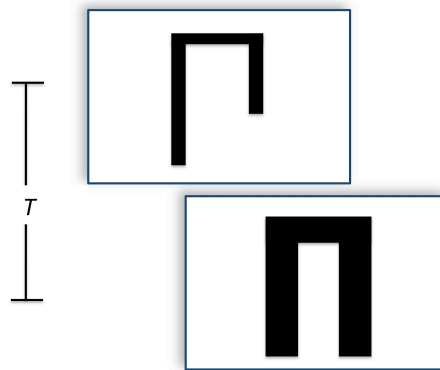


FIGURA 9. Elementos presentados durante la tarea visual de Tiempo de Inspección. T representa el intervalo de tiempo variable que separa la presentación del estímulo objetivo (arriba) de la máscara que lo cubre.

Las tareas de tiempo de inspección tratan de encontrar el tiempo de presentación estimular que representa la máxima capacidad perceptiva del participante (algo que recuerda a los test adaptativos informatizados en versión TCE). La idea consiste en presentar un estímulo durante una fracción de tiempo variable (inicialmente muy breve) y pedir al participante que responda acerca de las características del estímulo; por ejemplo, dos líneas verticales paralelas siendo una más corta que otra, ante las cuales se debe decidir cuál es más larga. Cuando el estímulo se presenta durante un intervalo demasiado corto la percepción no será exitosa y el participante cometerá más errores (es decir, como si respondiera al azar); a medida que el tiempo de presentación aumenta, el participante será capaz de reducir su tasa de errores hasta alcanzar un nivel muy

reducido (2.5%). El tiempo de presentación estimular que corresponde a ese nivel reducido de comisión de errores es el tiempo de inspección del participante. Las tareas de tiempo de inspección han sido muy populares debido a la elevada correlación que suelen mostrar con indicadores de capacidad intelectual (Egan y Deary, 1992; Kranzler y Jensen, 1989).

La revisión de las medidas que se identifican con un constructo determinado es una actividad valiosa a la hora de aproximarse y comprender ese constructo. En este apartado se han revisado los paradigmas cronométricos más habituales para medir la velocidad de procesamiento, revelando la heterogeneidad de diseños y supuestos procesos cognitivos que pueden ser valorados. Desde la perspectiva experimentalista de la psicología básica (atención y percepción especialmente) podría parecer inadecuado agrupar estas tareas, ya que las diferencias, a veces sutiles, que podemos encontrar entre paradigmas podrían tener consecuencias a nivel teórico; no obstante, desde la psicología diferencial no se ha tenido mucho reparo en considerar que las TCE miden, en general, algo equivalente --*velocidad*. A pesar de no existir teorías jerárquicas integradoras como ocurre en el caso de la inteligencia (Carroll, 1991; Jensen, 2006), parece existir una tendencia a detectar un único factor general que da cuenta de gran parte de la varianza común a diversas tareas (Hale y Jansen, 1994; Kyllonen, 1985; Miller y Vernon, 1996; Carroll, 1993; Roberts y Stankov, 1999), aunque en ocasiones en las que se incluyen tareas con gran diversidad de complejidad en la matriz de correlaciones es posible encontrar segundos factores que dan cuenta de esta dificultad (Jensen, 2006).

En el siguiente apartado profundizaremos en las medidas de velocidad y eficiencia de procesamiento mediante la revisión de las propuestas de mayor calado acerca de sus bases biológicas en el contexto de su relación con la capacidad intelectual.

Propuestas clásicas sobre las bases biológicas de la velocidad y eficiencia de procesamiento en el marco de la capacidad intelectual

Es posible enumerar distintos conceptos explicativos de las bases neurobiológicas que

subyacen, presumiblemente, a las diferencias individuales en la velocidad de procesamiento: adaptabilidad neural, conductividad cortical, conectividad neural, eficiencia neuronal, velocidad de conducción nerviosa, etc. Algunos de estos son constructos inferidos a partir de datos psicológicos, mientras que otros son fenómenos medibles (Jensen, 1998). Y, en general, sus aportaciones como modelos explicativos de la capacidad intelectual han sido aplaudidas en ocasiones y criticadas en otras (Humphreys y Revelle, 1984; Neubauer, Freudenthaler y Pfurscheller, 1995).

Una parte de estas propuestas se sustentan en resultados obtenidos mediante la técnica de la electroencefalografía (EEG) que permite, mediante una serie de electrodos colocados estratégicamente en la superficie del cráneo, el registro de las variaciones en los potenciales bioeléctricos cerebrales con una gran resolución temporal. Las señales captadas por el EEG se consideran un indicador del nivel de activación cerebral (Mecacci y Spinelli, 1999) y consisten en cambios de voltaje u oscilaciones en poblaciones de neuronas que se caracterizan mediante frecuencias concretas (por ejemplo, ondas alfa entre 8 y 12 Hz, beta 12 - 30 Hz, gamma 30 -100 Hz, etc).

El estudio del procesamiento de la información ha recurrido a la técnica de los potenciales evocados (*event related potentials*, ERP), que se basa en la señal obtenida mediante EEG ante un estímulo concreto; esta señal suele incluir una gran cantidad de ruido, que puede reducirse mediante la estimulación repetitiva (Coles, Gratton y Fabiani, 1990). Las ondas que no están en sincronía con los estímulos son ignoradas y las ondas en sincronía son combinadas en una onda final, libre de ruido, que conforma el potencial evocado propiamente dicho. En estas ondas pueden diferenciarse diversos componentes o picos de voltaje, que pueden ser entendidos como un reflejo de los patrones de actividad neuronal asociados a los intercambios de información del cerebro y determinados por la estimulación sensorial (Hillyard y Kutas, 1983). Los componentes suelen ser clasificados en función de su latencia y polaridad (Coles y cols., 1990), y también por su amplitud.

Según Barret y Eysenck (1992a), es posible distinguir dos enfoques fundamentales en la investigación que emplea los ERP como indicadores de actividad cerebral: el enfoque de los componentes sensoriales y el enfoque de los componentes cognitivos. El enfoque

de los componentes cognitivos se asocia con la manipulación experimental de las variables de tarea y se utilizan estímulos complejos, en términos cognitivos, para provocar ERPs, que actuarían como indicadores del curso temporal de los procesos cognitivos (Simson, Ritter y Vaughan, 1985). Por el contrario, en el enfoque de los componentes sensoriales el ERP es tomado como reflejo de los fundamentos biológicos determinantes de la capacidad intelectual, indicador de un proceso perceptivo-sensorial en marcha; el interés se centra en medir la duración temporal del procesamiento global de la información.

Desde el enfoque de los componentes sensoriales, Chalke y Ertl (1965) presentaron evidencias sobre asociaciones negativas ($r = -.3$) entre la latencia de los ERP elicitados con estímulos visuales (destellos luminosos) y las puntuaciones de inteligencia (CI). Estos resultados se interpretaron como que ERP es un reflejo de la velocidad de procesamiento neural, y se propuso que la velocidad de los procesos cerebrales, evaluada mediante la latencia en ERP, podría ser el sustrato neurobiológico de la inteligencia (Ertl y Schafer, 1969). No obstante, posteriores intentos de replicar estos trabajos obtuvieron resultados contradictorios, ya sea por no encontrar relaciones significativas (Dustman y Beck, 1972; Engel y Henderson, 1973) o por encontrar correlaciones de signo positivo (Shagass, 1972; Shagass, Roemer, Strunanis y Joisassen, 1981).

Otro parámetro relacionado con los ERP que ha sido estudiado en relación con la capacidad intelectual es la amplitud de los ERP. Las primeras evidencias disponibles en la literatura resultan también contradictorias: por ejemplo, Rhodes, Dustman, Beck y cols. (1969) informaron de correlaciones positivas entre las amplitudes ERP visuales y el CI, mientras que Barret y Eysenck (1994) encontraron asociaciones negativas. En una revisión de trabajos sobre ERP, Robinson (1993) señala como principales motivos de la disparidad de resultados las diferencias entre muestras (ya sea en edad, tamaño muestral o composición normal vs. patológica) y las inconsistencias metodológicas en estimulación, registro e identificación de componentes.

En estudios más recientes, sin embargo, la difusión de técnicas estandarizadas y de sistemas informatizados de análisis y registro ha permitido un tratamiento de los datos

más preciso. En esta línea, Reed y Jensen (1992) emplearon el llamado patrón inverso (presentación de un estímulo en forma de tablero de ajedrez) y encontraron correlaciones negativas ($r = -0.21$, $p = 0.010$) entre la latencia de la onda positiva del componente P100 y el CI. En un estudio posterior, utilizando los mismos procedimientos, se observó un efecto similar (Burns, Nettlebeck y Cooper, 2000). Algunos trabajos son consistentes con estos resultados (Tan, Akgun, Komsuoglu y Telatar, 1993), mientras que otros no han encontrado relaciones significativas (Cosculluela, 1990).

En cuanto al estudio de los componentes cognitivos, la latencia del componente endógeno P300 ha sido considerada como un índice de velocidad del procesamiento cognitivo relacionado con la evaluación y categorización de estímulos, así como con la toma de decisiones (Kutas, McCarthy y Donchin, 1977). Se ha observado que la latencia P300 se incrementa sistemáticamente con la complejidad de la tarea (Polisch y Martin, 1992) y ha sido relacionada con los TR (McGarry-Roberts, Stelmack y Campbell, 1992) en el estudio de la hipótesis de la velocidad y eficiencia del procesamiento de la información: individuos más inteligentes serían capaces de tomar decisiones más rápidamente y de adquirir más información por unidad de tiempo. Además, la latencia de P300 suele correlacionar negativamente con la inteligencia (Vernon, Vickett, Bazana y Stelmack, 2000).

Sin embargo, la relación entre la amplitud de la P300 y la inteligencia es menos clara. La amplitud P300 podría ser interpretada de maneras diferentes, en función de la hipótesis o teoría elegida; por ejemplo, Johnson (1988) ha propuesto que la amplitud de P300 podría indicar la cantidad de información extraída por el participante durante el procesamiento cognitivo y, por tanto, debería correlacionar positivamente con la capacidad intelectual. En oposición a esta perspectiva, la teoría de la adaptabilidad neural (Vernon y cols., 2000) propone un uso más eficiente de los recursos cognitivos por parte de los más brillantes, lo que debería reflejarse en una menor amplitud.

Teorías biológicas de la relación ERP-inteligencia

Existen diferentes teorías que han intentado dar cuenta de la relación entre ERP y capacidad intelectual. La **teoría de la adaptabilidad neural** de Schafer (1982) propone que el *cerebro inteligente* sería capaz de adaptar dinámicamente los recursos destinados al procesamiento de los estímulos predecibles; esto es, involucraría una menor cantidad de neuronas activas (lo que se observaría empíricamente en una menor amplitud) a la hora de procesar esos estímulos. Inicialmente, esta teoría surgió a partir de estudios de atención selectiva (Schafer y Marcus, 1973) en los que se observaron amplitudes mayores ante estímulos inesperados y amplitudes menores ante estímulos frecuentes o predecibles.

Los estudios de Schafer (1982) presentaron altas correlaciones entre las puntuaciones de CI y los cambios de las amplitudes con estímulos esperados. Pero los trabajos llevados a cabo por varios autores (i.e., Vogel, Kruger, Schall, Schnobel y Hassling, 1987; Barret y Eysenck, 1993) no replicaron la hipótesis de la adaptabilidad neural, proponiendo entre otras alternativas que la "adaptabilidad neural" estaría, en realidad, capturando un fenómeno de habituación.

La **teoría de la eficiencia neural**, por otro lado, defiende que un sistema eficiente en el procesamiento de la información mostraría menor variabilidad intra-individual en el ERP, ya que ésta se asociaría con la ocurrencia de errores en la transmisión de la información. Hendrickson y Hendrickson (1982) introdujeron dos nuevas medidas a partir de los ERP: la longitud de cinta (*string length*), que representa la complejidad de la onda ERP en función de su longitud total o parcial, y la variabilidad en el ERP total, considerada como un indicador de los errores de transmisión neural. La menor variabilidad intra-individual se ha relacionado con el CI en algunos estudios, aunque, a excepción del propio trabajo de Hendrickson y Hendrickson (1980, 1982) donde se encontraron correlaciones de .72 entre ambas variables, otros intentos de réplica han informado acerca de asociaciones modestas (Blinkhorn y Hendrickson, 1982), nulas (Barret y Eysenck, 1992b, 1994; Burns, Nettelbeck y Cooper, 1996) e incluso negativas (Bates, Stough y cols., 1995; Bates y Eysenck, 1993).

Otros modelos biológicos se han basado en esta última teoría, como el de Eysenck (1982; 1985; 1986), quien concibe la velocidad y eficiencia neural del procesamiento de la información como las bases biológicas de la inteligencia. Eysenck entiende que el incremento en la velocidad del procesamiento es el resultado de una mayor eficiencia del sistema nervioso, comprendida por una menor ratio de error en la transmisión de los impulsos nerviosos. Estas serían cualidades de un sistema nervioso *biológicamente inteligente*.

La idea del cerebro eficiente no es exclusiva de estudios basados en ERP, y se puede afirmar que se trata de una explicación a la que se hace sistemática referencia. Por ejemplo, en investigaciones con neuroimagen funcional se ha observado que las personas más inteligentes resuelven diferentes tareas mentales complejas utilizando una tasa metabólica cortical menor que individuos menos inteligentes (Haier y cols., 1992; Chase y cols., 1984). A la luz de estos datos se ha propuesto que la capacidad intelectual estaría asociada a la gestión energética del cerebro, así como a la rapidez de resolución de tareas. Estos resultados son coherentes con investigaciones basadas en EEG que apuntan igualmente a una menor activación cortical global en personass inteligentes en comparación con los participantes con CI bajos (Neubauer y cols., 1995; Neubauer, Fink y Schrausser, 2002). En este contexto la eficiencia se entiende además como la adecuada focalización o activación de las áreas corticales necesarias para ejecutar las tareas y la desactivación de las áreas irrelevantes.

Desde otra perspectiva, la **teoría del arousal cerebral** (Robinson, 1997; 1998) propone que la actividad espontánea capturada mediante EEG es un indicador de arousal (activación) cerebral, que influiría en el sistema regulador de la memoria de trabajo, la atención y los procesos elementales de transmisión de la información. Esta perspectiva considera óptimo un grado intermedio de arousal cerebral para la transmisión de la información. Activaciones por encima o por debajo del nivel óptimo influirían en la variabilidad de los TR y de los ERP, y por tanto en la eficiencia neural.

Relacionada con la actividad registrada mediante EEG y, tal vez, a un nivel mayor de aceptación en la actualidad que la teoría del arousal, se encuentra la **teoría del ruido neuronal**, basada en el concepto de oscilación neuronal. Varios estudios

psicofisiológicos (EEG, MEG) son consistentes con la idea de que los procesos cognitivos básicos están relacionados con el nivel de sincronía de las oscilaciones periódicas de poblaciones o asambleas de neuronas durante la transmisión de información a nivel cortical. Ward (2003) identifica algunos procesos cognitivos particulares con oscilaciones específicas: ritmos zeta y gamma con codificación y recuperación de la información en la memoria, ritmos alfa y gamma con procesos de control atencional, e incluso la conciencia con un estado global de sincronización de frecuencias gamma. Las oscilaciones de los ritmos zeta y gamma también han sido relacionados por otros investigadores (Lisman y Idiart, 1995) con la memoria de trabajo y la memoria a corto plazo.

La hipótesis del ruido neuronal entiende que, en el sistema nervioso central, la velocidad y eficiencia de transmisión de la información codificada neuronalmente no solamente dependería de la velocidad de la conducción sináptica y axonal, sino también de la probabilidad de que los impulsos se ralenticen por la oscilación de los potenciales excitatorios de las neuronas. Puesto que la fase de potencial excitatorio, que oscila por debajo y por encima de un umbral de excitación según la intensidad de un determinado estímulo, es aleatoria con respecto a la activación del estímulo, la probabilidad de que el estímulo se propague inmediatamente varía dependiendo de si el potencial se encuentra por debajo o por encima del umbral de excitabilidad. Cuanto más rápida sea la oscilación, más corta es la diferencia promedio entre las reacciones más lentas y más rápidas y, en consecuencia, más probable resultaría la transmisión sincrónica del estímulo.

En este contexto, la variabilidad intra-individual en los TR (VITR) sería una medida de *consistencia* o *eficiencia* de procesamiento, y esta eficiencia estaría relacionada con el fenómeno de oscilación (o *ruido*) neuronal detectable a nivel macroscópico mediante EEG. Esta eficiencia afectaría al control neuronal (Jensen, 1992; Slifkin y Newell, 1998) y a la transmisión neuronal (Jensen, 1998; Deary y Caryl, 1997; Colom y Quiroga, 2009). Asimismo se considera un reflejo del nivel de "ruido" dentro del sistema cognitivo de procesamiento de la información (Colom y Quiroga, 2009; Martínez y Colom, 2009; Bausmeister, 1998), tanto en términos de regularidad de los procesos cognitivos como a nivel de eficiencia de la transmisión neuronal de la

información (Robinson y Tamir, 2005). Se han encontrado correlaciones positivas y significativas entre DTTR y la edad (Hultsch, MacDonald y Dixon, 2002; Bunce, MacDonald y Hultsch, 2004), lesiones en el lóbulo frontal (Stuss, Murphy, Binns y Alexander, 2003) y el trastorno de Déficit de Atención por Hiperactividad (Leth-Steensen, Elbaz y Douglas, 2000; Castellanos, Sonuga-Barke, Scheres, Di Martino y Walters, 2005), por citar algunos ejemplos.

Por último, la explicación teórica a la que probablemente más atención se está prestando en la actualidad, y que será objeto de nuestro estudio en la sección empírica de esta tesis, es la hipótesis de las diferencias individuales en la mielinización cerebral, propuesta inicialmente por Miller (1994). La materia blanca, situada por debajo de la materia gris del córtex cerebral, está compuesta principalmente por axones mielinizados que conectan los dos hemisferios, distintas zonas del córtex o bien áreas corticales y subcorticales. La mielina cubre los axones formando vainas aislantes y está relacionada con la velocidad de conducción nerviosa (Cahill y Menaker, 1989; Foster, Connors y Waxman, 1982; Black, Fields y Waxman, 1988; Lorke y Lauer, 1990). Una evaluación del nivel de mielinización equivaldría a estimar la integridad de la materia blanca, esto es, de las conexiones que transmiten la información entre distintas zonas del cerebro. Miller (1994) propuso que una menor cantidad de mielina recubriendo los axones neuronales podría ser el origen de los errores de transmisión de las señales en el funcionamiento del sistema nervioso, lo que se vería reflejado en la variabilidad de las medidas de la eficiencia de los procesos cerebrales, como es el caso de los ERP. Ésta podría ser una base biológica importante en el estudio de las diferencias individuales en la velocidad y eficiencia de procesamiento y, por extensión, en la capacidad intelectual. Los cerebros más eficientes cometerán menos errores gracias a una mayor mielinización, presentarán latencias cortas en los ERP y también velocidades de procesamiento más altas, y mostrarán mayor rendimiento en tareas intelectualmente exigentes.

Si el nivel de mielina se relaciona con la velocidad de conducción nerviosa, es razonable suponer que esté también relacionada con el tiempo de reacción evaluado mediante tareas elementales. Al mismo tiempo, la integridad de las conexiones nerviosas podría estar relacionada no sólo con TR, sino con la consistencia intra-

individual del tiempo de reacción (Jensen, 1998; 2006), siguiendo un razonamiento parecido al que la relacionaría con la variabilidad capturable mediante ERP. Una menor mielinización podría derivar en interferencias o pérdida de señal nerviosa, de la misma manera en la que una materia blanca *íntegra* podría conllevar un procesamiento de la información eficiente gracias en parte a la capacidad para reducir la degradación de la señal (Catani y Ffytche, 2005).

La relación entre la integridad de la materia blanca, TR y DTTR será valorada en este trabajo. Existen evidencias que sugieren una relación negativa entre estas variables (a mayor integridad, menor tiempo de reacción), que será revisada posteriormente; primero ilustraremos los conceptos necesarios para comprender cómo estimar la integridad de la materia blanca mediante técnicas de neuroimagen.

2. ESTIMACIÓN DE LA INTEGRIDAD DE LA MATERIA BLANCA A PARTIR DE IMÁGENES DE TENSOR DE DIFUSIÓN

Introducción

La imagen por resonancia magnética (IRM) es una técnica de imagen *in vivo* que ha ganado una creciente aceptación en los últimos años. Se trata de una técnica no invasiva que permite adquirir un amplio abanico de imágenes de gran interés tanto en investigación como en aplicaciones clínicas. A modo de ejemplo, la IRM -o el procesamiento de las imágenes obtenidas a través de ella- permite observar la actividad cerebral ante una tarea determinada, reproducir la anatomía cerebral a alta resolución, detectar lesiones en el tejido cerebral o reproducir fibras de la materia blanca y estimar su integridad. Este último caso es de especial interés aquí, y se basa en una modalidad de IRM conocida como *imagen ponderada en difusión*. La capacidad de esta modalidad de imagen para, en combinación con técnicas adecuadas para su procesamiento, reproducir fibras axonales de la materia blanca y estimar su nivel de integridad y mielinización, ha sido validada con estudios *post mortem* e histológicos (Catani, Howard, Pajevic y Jones, 2002; Conturo y cols., 1999; Dauguet y cols., 2007; Lawes y cols., 2008).

En este capítulo se describe la técnica de imagen por difusión, que permite obtener índices de integridad de la materia blanca a nivel de vóxel (en cada punto de la imagen) y, por tanto, con alta resolución espacial. Para ello se describirá en primer lugar el escáner de resonancia magnética y sus componentes; en segundo lugar, las nociones básicas sobre los fenómenos físicos que permiten la captura de imágenes por resonancia magnética serán expuestas⁶; en tercer lugar se explicará la técnica de imagen por tensor de difusión, que permite reproducir las fibras de materia blanca y estimar su integridad, prestando también atención a las limitaciones de la técnica. Por último, se describirá cómo se pueden procesar las imágenes resultantes y analizarlas estadísticamente en relación con las variables de interés.

⁶ Estos dos primeros apartados están basados en Hasemi, Bradley y Lisanti (2004), Chavhan (2007) y Lipton (2008).

Componentes del escáner de resonancia magnética

Simplificando al máximo, existen cuatro elementos básicos en un escáner de RM: el imán principal, emisores/receptores de radiofrecuencia (RF) y las bobinas de gradiente (Figura 10). Los emisores pueden ser parte del mismo dispositivo receptor. El imán principal es generalmente un imán superconductor que genera un intenso campo magnético lo más homogéneo posible. Se trata de una gran bobina con forma de anillo, en el interior del cual se sitúa el paciente. Su intensidad es variable, aunque en la actualidad tanto en la práctica clínica como en investigación es infrecuente el uso de campos magnéticos inferiores a 1.5 o 3 Teslas, llegando a los 7 T para uso prácticamente exclusivo en investigación (nótese, a modo de referencia, que la intensidad del campo magnético terrestre es 0.00005 Tesla). Mayor intensidad de campo magnético se traduce, indirectamente, en mayor rapidez de adquisición y mayor resolución de la imagen.

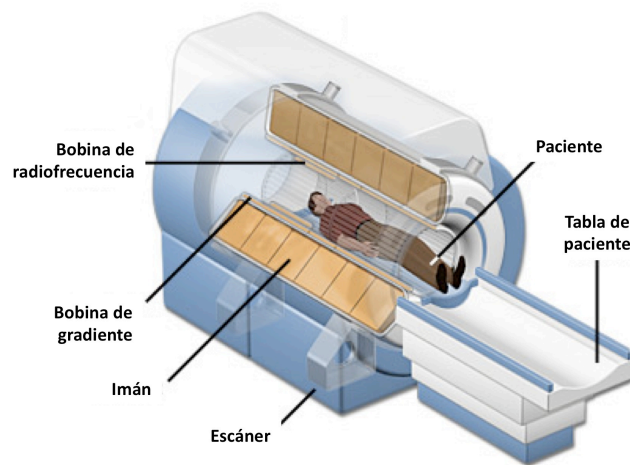


FIGURA 10. Esquema de escáner de resonancia magnética y sus componentes.

Las bobinas de gradiente son tres grupos de imanes resistivos colocados ortogonalmente dentro del imán principal, de manera que a cada uno de ellos le corresponda un eje de las tres dimensiones (x, y, z). Los gradientes se encargan de generar pequeños campos magnéticos (aproximadamente un 5% de la intensidad del campo principal) que determinan, entre otras cosas, la dirección en la que se adquiere la imagen -por ejemplo, en sagital, en axial, en coronal, o en cualquier combinación de estos. Como se verá más

adelante, los gradientes juegan un papel importante en la estimación de la integridad de la materia blanca.

La física de la IRM

La IRM está basada en la capacidad de ciertas partículas (especialmente protones de los átomos de hidrógeno) para ser excitadas mediante ondas de radiofrecuencia en presencia de un campo magnético intenso. Estas partículas emiten energía al desaparecer la estimulación (relajación), que es captada como señal por una o más antenas. La combinación de las señales recibidas desde todos los puntos del cerebro conforma la imagen final. Gracias a que hay señales características de ciertos tipos de tejido cerebral (por ejemplo, materia blanca, materia gris, etc.), es posible generar imágenes con contraste en una escala de grises donde queden delimitadas las diferencias entre los tejidos de interés. Un esquema de los pasos involucrados en la adquisición de IRM puede consultarse en la Figura 11.

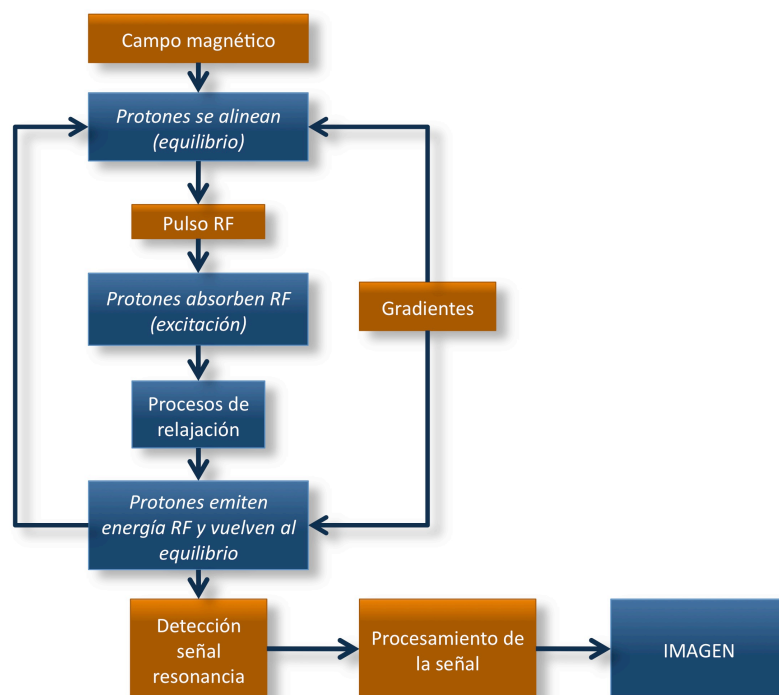


FIGURA 11. Esquema de secuencia de adquisición de imagen de resonancia magnética. En naranja se representan las acciones llevadas a cabo por el escáner; en azul, los fenómenos, generalmente físicos, que ocurren como consecuencia de esas acciones.

Veamos esto con más detalle. Los protones de los átomos de hidrógeno muestran un momento angular inherente (*spin*) alrededor de un eje longitudinal, de orientación aleatoria. Esta situación es comparable a la de una galaxia donde los planetas (protones) muestran un movimiento de rotación sobre su propio eje, pero cada eje de rotación tiene una orientación propia. En IRM, se aplica un fuerte campo magnético (B_0) cuyo efecto es alinear el eje longitudinal de spin de los protones presentes en el cerebro con respecto a dicho campo (Figura 12). Siguiendo con el símil, todos los ejes de rotación de los planetas estarían alineados. Sin embargo, el alineamiento del momento magnético con respecto al campo magnético no es perfecto, añadiendo, por tanto, una rotación del spin sobre el eje del campo. Esto es, los protones se encuentran alineados y girando coordinadamente (en fase), pero con un movimiento similar al de una peonza. Se dice entonces que los protones están precesando.

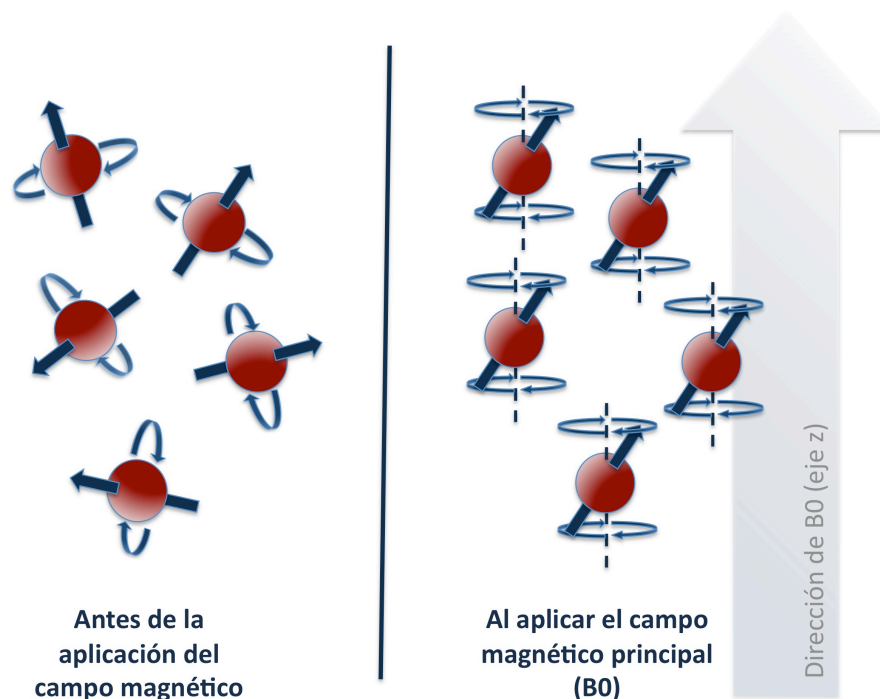


FIGURA 12. Núcleos de hidrógeno girando libremente (*spin*), a la izquierda; y precesando tras la aplicación del campo magnético principal del escáner, a la derecha.

A continuación, se aplica un pulso de radiofrecuencia, B_1 , que es perpendicular a B_0 y que tiene el efecto de perturbar o excitar el spin de los protones alineados en una

determinada dirección (Figura 13). El efecto sería el de "aplastar" el giro de nuestros planetas, que seguirían precesando, pero esta vez en el plano "horizontal" (perpendicular al eje longitudinal del campo principal), describiendo una trayectoria circular como si estuvieran atravesados por las manecillas de un reloj. Cuando el pulso desaparece, los núcleos vuelven a su posición original bajo el campo magnético B_0 al mismo tiempo que siguen girando, y por tanto describiendo una espiral. Este retorno a la posición inicial se conoce como relajación longitudinal, momento en el que los núcleos emiten energía que es captada por el receptor o antena. El tiempo que el protón necesita para relajarse longitudinalmente se denomina T_1 , y es variable en función del tipo de tejido donde se encuentra ese protón. El T_1 para la materia blanca del cerebro es de alrededor de 700 ms bajo un campo B_0 de 1.5T, mientras que para la sustancia gris es de 900 ms aproximadamente. El líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra tiempos mayores, superando los 2 segundos.

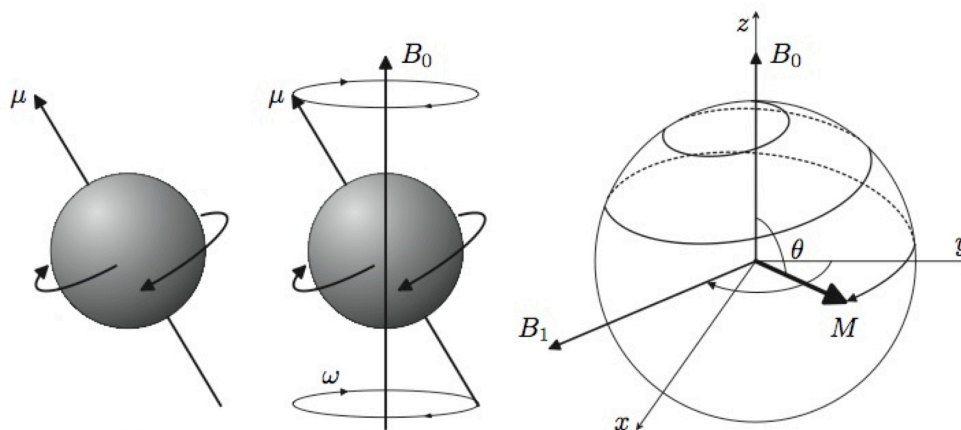


FIGURA 13. Los núcleos en spin y precesando (izquierda y centro, respectivamente), al igual que en la Figura 5. A la derecha se muestra el efecto que tiene un pulso RF de 90° , y la trayectoria en espiral que se produce para volver a alinearse con el campo principal B_0 .

Como consecuencia de lo expuesto, resulta de especial interés controlar en qué momento se capta la señal a partir de la aplicación del pulso de radiofrecuencia. Puesto que diferentes tejidos muestran diferentes T_1 , es posible capturar la señal de resonancia en el momento adecuado de manera que distintos tejidos estén en diferentes momentos de su relajación longitudinal, generando, por lo tanto, una imagen con un contraste entre ambos tejidos. Si, por ejemplo, la señal es recuperada 500 ms después del pulso de RF,

la materia blanca, la materia gris y el líquido cefalorraquídeo se encontrarán en diferentes momentos de su T1 y se podrán diferenciar en la imagen resultante. Si, por el contrario, la señal es recuperada 1000 ms después del pulso de RF, tanto la materia blanca como la gris habrán finalizado su relajación y tan solo el líquido seguirá emitiendo señal; en consecuencia, la imagen resultante sólo mostrará contraste entre el líquido cefalorraquídeo y el resto del cerebro, sin diferenciar sustancia blanca y gris. El T1 es especialmente interesante para generar imágenes estructurales (Figura 14), es decir, con buen contraste anatómico entre materia blanca (que aparecerá blanca o gris claro), gris (que aparecerá en tonos gris oscuro) y LCR (negro).

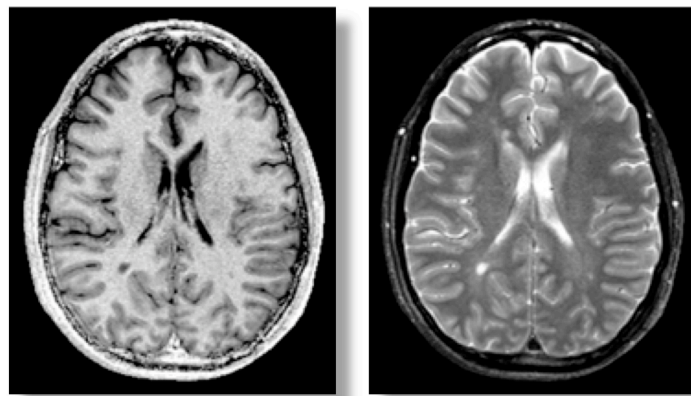


FIGURA 14. Ejemplo de imagen ponderada en T1 (izquierda) y en T2 (derecha).

El concepto de excitación y relajación longitudinal es esencial para comprender el mecanismo de la IRM, y permite generar imágenes aplicando las transformaciones adecuadas a la señal obtenida a raíz de la relajación. Sin embargo, hay un segundo fenómeno del cual también es posible obtener señal, de especial relevancia para nuestro objetivo último -la evaluación de la integridad de la materia blanca-: se trata del concepto de fase y desfase. Después de aplicar el pulso de RF, además de observarse un retorno de la precesión al eje longitudinal del campo B0, se observa también una pérdida progresiva de coherencia en los protones de una región determinada, de modo que los átomos de hidrógeno comienzan a desfasarse. A este fenómeno se le denomina relajación transversal, y es totalmente independiente de la relajación longitudinal, a pesar de que ocurren simultáneamente. Aunque es un fenómeno complejo, el motivo principal de esta pérdida progresiva de fase radica en la interacción entre los momentos magnéticos de los protones vecinos. El tiempo que el protón necesita para relajarse

transversalmente se denomina T2 y, al igual que ocurre con el T1, diferentes tejidos muestran diferentes T2 característicos. Por lo general, los tiempos de relajación transversal son muy inferiores a los tiempos de relajación longitudinal: alrededor de 70 y 90 ms para la materia blanca y gris, respectivamente, y aproximadamente 1 segundo para el LCR. Las imágenes ponderadas en T2 son especialmente útiles para detectar patologías, ya que el líquido aparece brillante sobre zonas más oscuras (tejidos). Véase la Figura 14 para un ejemplo de imagen ponderada en T2.

Adquisición de imágenes ponderadas en difusión mediante IRM

Como se ha visto, los protones precesan en fase (todos al tiempo) tras la aplicación del pulso de RF. En ese momento se puede aplicar un pulso de gradiente, perpendicular al eje longitudinal del campo B0, que provocará una diferencia en la frecuencia de precesión de los protones en función de su situación en el eje longitudinal del gradiente (cuanto más cerca del emisor, mayor será el incremento de la frecuencia). Al finalizar la aplicación del pulso de gradiente, los protones volverán a precesar en la misma frecuencia, pero ahora en desfase. En este punto se aplica un segundo gradiente, inverso al anterior, con la intención de recuperar la fase. En este caso, cuanto más lejos del emisor, mayor será el incremento de la frecuencia de precesión. Así, al finalizar el segundo gradiente se habrá compensado la aplicación del primero y todos los protones estarán, teóricamente, girando en fase otra vez. En la práctica, sin embargo, el reajuste de fase no es perfecto en todos los protones (Figura 15), derivando en una pérdida de señal que puede ser captada por el escáner. El principal motivo de este reajuste imperfecto es la difusión de las moléculas de agua.

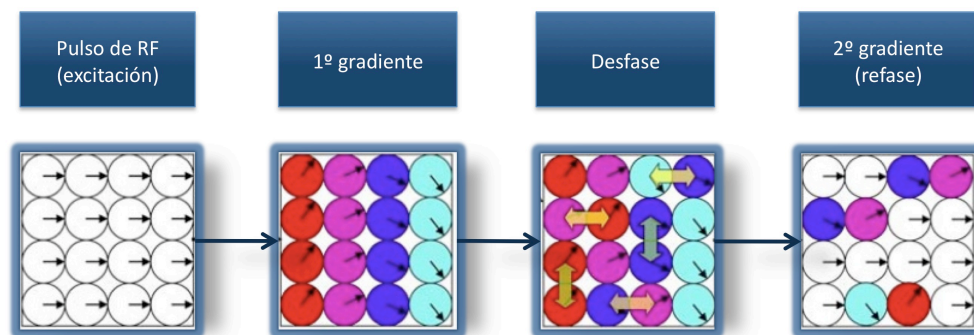


FIGURA 15. Efecto de la aplicación de los pulsos de gradiente tras el pulso RF en la adquisición de imágenes ponderadas en difusión. El primer gradiente introduce diferencias de frecuencia en la precesión (colores más cálidos precesan más rápido), y el segundo anula esas diferencias; sin embargo, entre tanto algunos protones se han desplazado (flechas verticales y horizontales en el paso de Desfase). Aquellos que se han desplazado en la misma dirección que el gradiente (en este caso, horizontal) derivarán en una pérdida de señal que puede ser detectada (difusión). Véase que, para detectar la pérdida de señal “vertical”, deberíamos aplicar un gradiente en esa dirección. *Adaptado de Mori y Zhang (2006).*

Difusión es el movimiento aleatorio de las moléculas de agua, conocido también como movimiento Browniano. Este fenómeno tiene lugar tanto *in vivo* como *ex vivo*, y se ve condicionado por la presencia o ausencia de barreras locales; en ausencia total de elementos restrictivos (por ejemplo, una molécula en el centro de un vaso de agua) la difusión es isotrópica, esto es, se produce con igual probabilidad en cualquier dirección del espacio. Por el contrario, en presencia de barreras, las moléculas de agua no difunden libremente, generalmente mostrando preferencia en una dirección del espacio. A este caso se le denomina movimiento anisotrópico. En el cerebro, microestructuras como las vainas de mielina, las membranas celulares o los cilindros axonales, ejercen de barreras fisiológicas. Por lo tanto, en el cerebro existen zonas de alta anisotropía (dentro de los tractos de materia blanca) y zonas de baja anisotropía o isotropía (LCR y, en menor medida, materia gris).

La aplicación del doble gradiente en la RM permite capturar una imagen que es sensible a la difusión del agua mediante la detección del desajuste de fase. A este tipo de imagen se le denomina "ponderada en difusión" (Figura 16). Cuanto mayor sea la difusión en un punto, mayor será la pérdida de señal (más oscura será esa zona en la imagen

resultante).

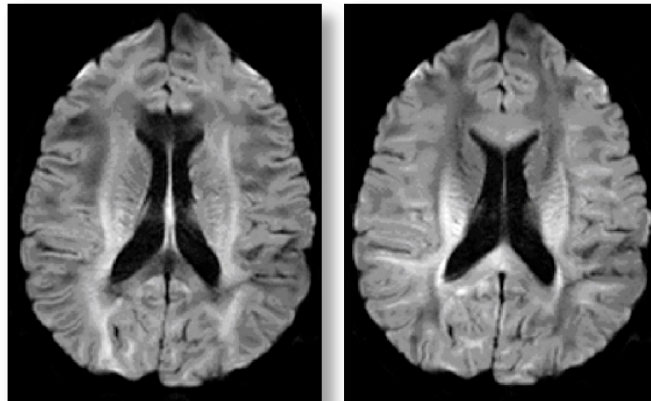


FIGURA 16. Ejemplo de imagen ponderada en difusión. Ambas imágenes pertenecen a la misma localización y al mismo individuo, pero cada una de ellas deriva de la aplicación de gradientes en distinta dirección. Nótese la diferencia de contraste en diferentes zonas de la imagen, especialmente visible alrededor de los ventrículos.

No obstante, solo será capturada la difusión que tenga lugar en la dirección en que se ha aplicado el gradiente (la que se produzca a lo largo del eje longitudinal del gradiente), así que la información obtenida sobre la estructura tridimensional del entorno será muy limitada. Puesto que los gradientes pueden combinarse de múltiples maneras, es posible aplicar pulsos de gradiente desde diferentes orientaciones que permitan obtener, para cada punto de la imagen, información acerca de la difusión en todas las direcciones del espacio (o en tantas como gradientes se hayan aplicado). Al conocer con detalle la distribución espacial de la difusión se sabrá también qué estructuras impiden que el agua difunda, logrando así el primer objetivo: detectar y reproducir los tractos de la materia blanca.

Reproducción de los tractos de la materia blanca a partir de las imágenes ponderadas en difusión

Los axones neuronales son las estructuras que mayor oposición presentan al movimiento de las moléculas de agua en el cerebro, así que son fácilmente detectables mediante la IRM de difusión. Recordemos que en el escáner se han adquirido un

número variable de imágenes ponderadas en difusión, pero esas imágenes han de ser combinadas para resultar informativas. Esa combinación se hace, por lo general, calculando el *tensor de difusión* que da nombre a la técnica (Basser, Mattiello y Le Bihan, 1994). Esta operación tiene lugar fuera del escáner, por lo general en un ordenador personal convencional, lo cual diferencia a esta técnica de imagen de otras convencionales donde no es necesario hacer ningún cálculo adicional tras la adquisición.

Resumidamente, el cálculo del tensor de difusión consiste en ajustar a un elipsoide tridimensional las distintas medidas de difusión adquiridas (Figura 17).

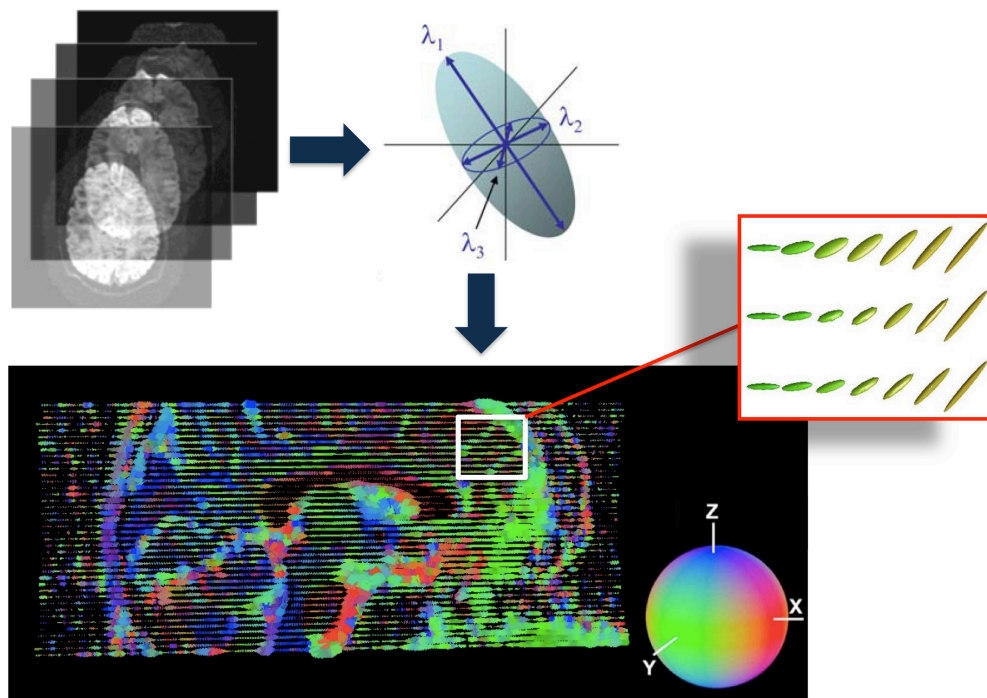


FIGURA 17. Las distintas imágenes ponderadas en difusión adquiridas en distintas direcciones (arriba, izquierda) se combinan para estimar el tensor de difusión (elipsoide) en cada vóxel de la imagen (arriba, centro). De esta manera, cada vóxel estará representado por un elipsoide cuya dirección puede codificarse según un mapa de color (abajo).

Esta operación tiene lugar en cada punto (vóxel) de la imagen. El elipsoide tiene tres características fundamentales: forma, tamaño y dirección. La forma y el tamaño vienen definidas por los autovalores λ_1 , λ_2 y λ_3 , que definen los tres ejes ortogonales del elipsoide. La orientación viene dada por los tres autovectores asociados a cada

autovalor: v_1 , v_2 y v_3 . Puesto que bastan seis parámetros para definir un elipsoide, seis imágenes ponderadas en difusión adquiridas en distintas direcciones de gradiente serán suficientes para calcular el tensor de difusión; sin embargo, es recomendable adquirir un número mayor de direcciones para garantizar la fiabilidad test-retest del tensor, así como su invarianza rotacional (variabilidad intra-vóxel asociada a variaciones en la posición de la cabeza dentro del campo magnético). Adquirir las imágenes de gradiente de manera que las distintas direcciones se distribuyan de manera equitativa en una esfera imaginaria permite ganar eficiencia en la adquisición y lograr una estimación de mayor calidad (Jones, Simmons, Williams y Horsfield, 1999).

El tensor de difusión contiene una gran cantidad de información, lo cual puede resultar contraproducente si se desea manipular la imagen de alguna manera, puesto que consumiría muchos recursos computacionales; es por ello que el tensor en sí no se suele incluir en los pasos subsiguientes de manipulación y post-procesado; en su lugar, índices escalares que capturan aspectos concretos del tensor son generalmente derivados a partir de éste, y utilizados en fases posteriores (Figura 18).

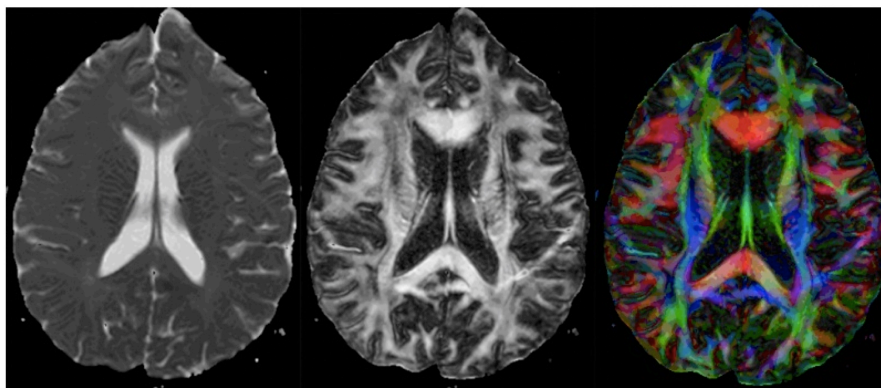


FIGURA 18. Ejemplo de imágenes escalares derivadas de la simplificación del tensor. Izquierda: imagen de difusividad media. Centro: imagen de anisotropía fraccional. Derecha, mapa de color de anisotropía fraccional. El código de color muestra en qué dirección se distribuyen las fibras, siguiendo la consigna de la Figura 17.

El escalar más común y que, probablemente, condensa la información de mayor interés, es la anisotropía fraccional (AF o FA, *fractional anisotropy*). AF viene dada por la expresión:

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}}$$

AF puede considerarse un indicador de excentricidad del elipsoide. Cuando el elipsoide es alargado y estrecho, el movimiento de las moléculas de agua es altamente anisotrópico, es decir, tiene lugar a lo largo de una dirección preferente. Por el contrario, elipsoides esféricos reflejarán una difusión isotrópica para esa localización concreta. La AF puede tomar valores entre 0 y 1, de forma que valores cercanos a 1 indican alta anisotropía, y valores cercanos a 0, baja anisotropía o isotropía. Cuando estos valores se codifican en una escala de gris (0 = negro, 1 = blanco), se genera una imagen en la cual las zonas de alta anisotropía (fibras o tractos de materia blanca) resaltan sobre un fondo oscuro (materia gris, LCR). Para poder, además, distinguir en qué dirección se distribuyen las fibras, es práctica común codificar la dirección del autovector principal mediante un mapa de color estándar. De este modo, las zonas más brillantes presentan más anisotropía que las áreas más apagadas, y el color representa la orientación de las fibras: en azul aparecen las fibras dorso-ventrales (superior-inferior), en verde se representa el eje anterior-posterior, y en rojo aparecen las fibras que van de izquierda a derecha o viceversa.

Otros escalares son también de utilidad en investigación, entre los que destacan:

- Difusividad media, $DM = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$. La difusividad promedio es la media aritmética de los autovalores de la elipsoide, y denota el grado de difusión que se encuentra en el vóxel. Su interpretación suele ser complementaria a AF, de manera que zonas con alta MD suelen mostrar baja anisotropía y viceversa.
- Difusividad axial, $DA = \lambda_1$. La difusividad axial se corresponde con el autovalor longitudinal del elipsoide. No tiene una fácil interpretación, pero suele ser un indicador que correlaciona positivamente con AF.
- Difusividad radial, $DR = (\lambda_2 + \lambda_3)/2$. La difusividad radial indica el grosor de la

elipsoide, y se asume que da cuenta de la mayor parte de la variabilidad en DM que puede ser explicable por el nivel de mielinización. Suele correlacionar negativamente con FA.

La práctica habitual en investigación es prestar atención a AF y, de manera complementaria, a DM; los valores de difusividad axial y radial suelen consultarse para ganar información e interpretabilidad acerca de los resultados obtenidos con los otros dos escalares.

Diferencias intra e inter-individuales en la integridad de la materia blanca

Lo expuesto hasta ahora permite comprender el proceso mediante el cual es posible detectar la presencia y dirección de las fibras axonales que componen la materia blanca (Figura 19). El segundo paso, y el más interesante para nuestro objetivo, es detectar diferencias individuales en la integridad. Ello puede conseguirse mediante la correcta interpretación de los índices escalares que se derivan del tensor.

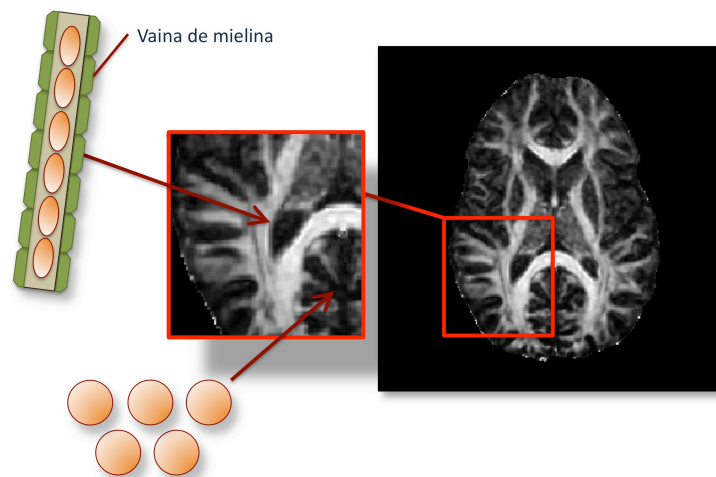


FIGURA 19. Los tractos de materia blanca pueden detectarse gracias a la elevada anisotropía presente en las fibras y axones, en contraste con otras áreas del cerebro donde los protones difunden libremente. Aunque no es el único factor, se asume que la vaina de mielina juega un papel importante en la restricción de la difusión. En la imagen, las elipses/esferas representan tensores en zonas de alta y baja anisotropía, respectivamente.

Como ya se ha expuesto, distintas barreras fisiológicas son responsables de las restricciones a la difusión del agua. El primer elemento responsable de la anisotropía (al menos cronológicamente en el desarrollo) es el axón en sí, ya que se ha demostrado la existencia de anisotropía en nervios no mielinizados (Beaulieu y Allen, 1994). No obstante, la mielinización progresiva que tiene lugar durante los primeros meses de vida tiene, como consecuencia directa, un aumento regional de la anisotropía. Estudios longitudinales con ratones en gestación y durante los primeros meses de vida presentan evidencias en esta línea (Mori y cols., 2001; Zhang y cols., 2003). En consecuencia, la mielina no se considera el principal causante de la anisotropía, pero sí se presenta como un buen candidato para explicar las diferencias inter-individuales en anisotropía (Figura 20).

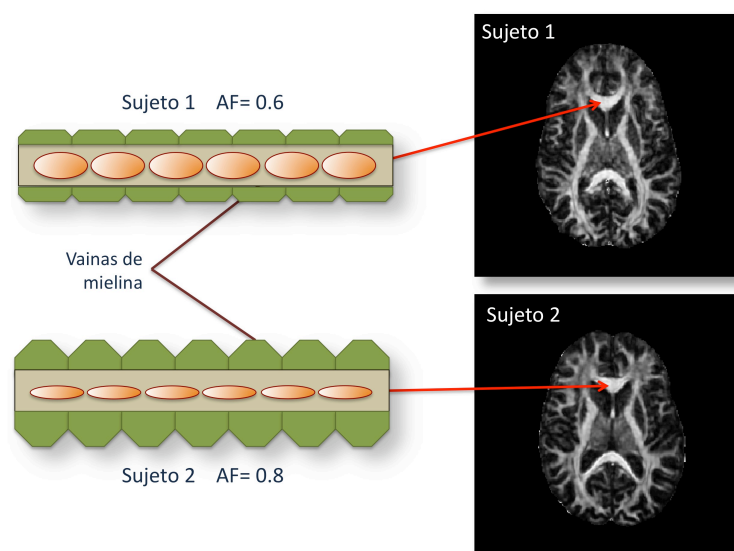


FIGURA 20. Si seleccionamos exactamente el mismo punto de la materia blanca en dos individuos distintos y comparamos sus niveles de anisotropía, podemos suponer que las diferencias que encontremos estarán causadas en cierta medida por diferencias en mielinización. A mayor cantidad de mielina, más reducida será la difusividad radial (o transversal) y, en consecuencia, mayor será la anisotropía.

Al grado de mielinización estimado de una región macroscópica de materia blanca se le suele denominar *integridad*; cuanto mayor es la cantidad de mielina en una región determinada, mayor es su integridad. El efecto de la mielinización se ha estudiado principalmente en nervios del sistema nervioso periférico, y se sabe que aumenta sensiblemente la velocidad de transmisión nerviosa. Se asume, por tanto, que tractos de

materia blanca con mayor anisotropía están más mielinizados que tractos con menor anisotropía; y, dada una localización exacta en cualquier punto de la materia blanca, se asume que la variabilidad inter-individual en anisotropía refleja una variabilidad en mielinización, o integridad, en esa zona concreta del cerebro. No en vano, los indicadores de anisotropía se han empleado para diagnosticar enfermedades, supervisar la progresión de patologías, diferenciar subcategorías dentro de patologías, estudiar los procesos de desarrollo y envejecimiento, detectar redes funcionales en el cerebro o comprender los sustratos neuroanatómicos de procesos y capacidades cognitivas (Horsfield y Jones, 2002; Lim y Helpert, 2002; Moseley, 2002; Neil, Miller, Mukherjee y Hüppi, 2002; Tamnes y cols., 2010; Yu y cols., 2008; Chiang y cols., 2009; Karlsgodt y cols., 2010).

Los escalares derivados del tensor de difusión cobran ahora un nuevo sentido: por un lado, su variabilidad intra-individual permite diferenciar los tractos de la materia blanca del resto del cerebro; por otro, diferencias individuales en esos indicadores reflejarán diferencias en integridad. Es frecuente, en las investigaciones que relacionan integridad de la materia blanca con lesiones cerebrales o patologías, referirse a pérdidas de anisotropía de tipo I (incremento en difusividad radial), tipo II (decremento en difusividad axial) y tipo III (combinación de los tipos I y II) (Mori y Zhang, 2006). Estudios con animales han mostrado evidencias apuntando a que la desmielinización se asocia al tipo I, mientras que el daño axonal se asocia al tipo II de decremento de anisotropía (Song y cols., 2002; Sun y cols., 2006; Sun, Liang, Schmidt, Cross y Song, 2007). La explicación habitual es que la pérdida de mielina causa menos restricción a la difusión en los ejes transversales, derivando en un "ensanchamiento" del elipsoide estimado en ese punto, mientras que el daño axonal provocaría un desordenamiento en los axones (pérdida de paralelismo entre axones contiguos) que se asociaría a una reducción en difusividad axial. En personas sanas se acepta que una menor difusividad radial indica mayor mielinización, mientras que las variaciones en difusividad axial resultan más complicadas de explicar; se ha propuesto que pueden entenderse como diferencias en el diámetro de los axones (Barazany, Basser y Assaf, 2009), o en la coherencia o alineación axonal (Bennett, Madden, Vaidya, Howard y Howard, 2009).

Limitaciones de la imagen por tensor de difusión

La técnica de la DTI no está exenta de limitaciones, que conviene considerar antes de discutir la relación entre los índices de integridad obtenidos mediante esta técnica y las variables cognitivas de interés.

Un factor importante a tener en cuenta es la relación entre el nivel macroscópico (el que se puede percibir mediante la imagen de difusión) y el nivel microscópico (lo que realmente 'sucede' a nivel molecular). Los fenómenos a los que la técnica de DTI es sensible ocurren a nivel microscópico, pero la resolución de las imágenes de difusión suele variar entre 1 y 3mm cúbicos, un tamaño muy superior a las distancias asociadas con los procesos de difusión (en el rango de 1 a 10 micras). Por lo tanto, en un vóxel se está promediando una gran cantidad de información microscópica. Esto quiere decir que, en regiones donde las fibras se crucen o tengan otras estructuras vecinas, no será posible recuperar una señal fiable acerca de la dirección de las fibras, puesto que la difusividad capturada en ese punto resultará de una combinación de distintas orientaciones que pueden anularse entre sí (Jbabdi, Behrens y Smith, 2010; Behrens, Berg, Jbabdi, Rushworth y Woolrich, 2007). Un buen ejemplo es la incapacidad de DTI a la hora de observar axones en la corteza cerebral; el motivo principal se debe a la falta de alineación de axones y dendritas en la materia gris, no a su ausencia (Mori y Zhang, 2006). En consecuencia, se observa anisotropía de la difusión cuando se cumplen dos condiciones: existen barreras a la difusión a nivel microscópico, y hay homogeneidad macroscópica dentro de un vóxel.

El principal impacto de esta limitación de la DTI es doble: por un lado, es necesaria cierta precaución a la hora de interpretar los índices de anisotropía en regiones donde las fibras se cruzan y, en general, donde pueda existir incoherencia entre el nivel microscópico y el macroscópico; segundo, debe considerarse que cambios en anisotropía, o en cualquier otro indicador basado en el tensor de difusión, no significan necesariamente cambios a nivel celular (por ejemplo, cambios en mielinización); bien podría ocurrir que una reorganización axonal, o cambios en la orientación de los axones en un vóxel determinado (ganando o perdiendo coherencia), desembocara en un impacto en la señal de difusión promedio captada en ese punto. Con respecto a esta

cuestión, se han propuesto modelos alternativos al tensor de difusión que permitan dar cuenta de dos poblaciones de fibras en un mismo vóxel; esto es, en lugar de ajustar un elipsoide, podrían emplearse figuras más complejas con más de un eje longitudinal de manera que se puedan estimar dos direcciones de orientación de fibras distintas (Tournier, Calamante, Gadian y Connelly, 2004; Tuch, Reese, Wiegell y Wedeen, 2003; Wedeen, Hagmann, Tseng, Reese y Weisskoff, 2005)

Por último, una limitación básica de la técnica, pero que no genera problemas en el curso de la investigación, es su incapacidad para distinguir conexiones aferentes y eferentes; mediante DTI sólo se puede detectar la presencia de los tractos, pero no es posible concluir acerca de su direccionalidad.

Post-procesado de las imágenes de anisotropía

En el ámbito de la práctica clínica, calcular una imagen de anisotropía a partir del tensor de difusión podría ser suficiente para, por ejemplo, observar el efecto de una lesión o tumor en la materia blanca. Sin embargo, en la mayor parte de investigaciones donde la IRM se utiliza como herramienta, el objetivo es concluir acerca de la relación entre las medidas obtenidas a partir de la imagen -en este caso, integridad de la materia blanca- y una segunda variable, sea continua o categórica. La pregunta puede ser si la IMB es mayor en un grupo experimental que en el control, si existen diferencias de sexo, o si se relaciona con alguna variable cognitiva, por poner algunos ejemplos; y, además de esto, interesará saber en qué zonas del cerebro se dan esas relaciones, cambios o diferencias.

Aun a riesgo de simplificar, se puede decir que existen dos maneras principales de aproximarse al análisis de las imágenes de difusión: de manera confirmatoria y de manera exploratoria. La opción confirmatoria requiere, como es habitual, una hipótesis previa que especifique qué regiones o fibras de la materia blanca deberían estar relacionados con la variable de interés, y generalmente será empleado un valor promedio de la AF de ese tracto o tractos como variable dependiente. Este tipo de perspectivas conviven frecuentemente con análisis de otras modalidades de IRM; por ejemplo, si un análisis funcional derivara en dos regiones implicadas en una tarea

determinada, podría interesar la contribución de las fibras de materia blanca que conectan ambas zonas y ganar información acerca de una posible red funcional. Por otra parte, la aproximación exploratoria puede no tener una concepción previa demasiado robusta sobre el sustrato anatómico de la variable de interés, de manera que proceda observar la relación entre la variable y la IMT en todo el cerebro. Las técnicas confirmatorias de uso más extendido son la tractografía y el análisis de regiones de interés (ROI), mientras que las técnicas exploratorias consisten en variantes del análisis de morfometría basado en vóxeles.

La tractografía es una técnica que consiste en recrear la presencia de fibras o tractos de materia blanca a partir de la información contenida en el tensor de difusión (Figura 21). Generalmente se asume la existencia de dos tipos de algoritmos de tractografía: probabilistas y deterministas (Jones, 2008; Nucifora, Verma, Lee y Melhem, 2007).

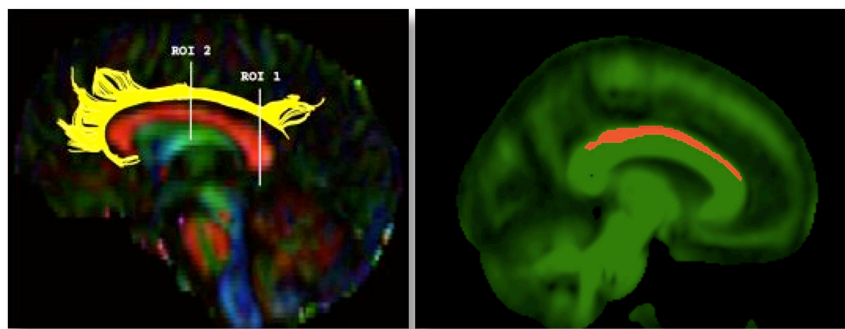


FIGURA 21. Ilustración de la diferencia entre la técnica de tractografía (izquierda) y el análisis de regiones de interés (derecha). La tractografía permite reproducir fibras y tractos con mayor fidelidad que mediante ROI, la cual nos permite seleccionar áreas de una forma más limitada, aunque también precisa.

En el primer caso, las estimaciones de las trayectorias de los tractos siguen una distribución probabilista de posibles direcciones primarias de difusión (la dirección del primer autovector), generalmente basadas en atlas probabilísticos de materia blanca, y permiten obtener valores de conectividad en cada vóxel, así como trazar fibras que penetran en regiones de baja anisotropía (materia gris cortical o subcortical, o cruces de fibras; Jones, 2008; Nucifora y cols., 2007). La tractografía determinista, por el contrario, se basa exclusivamente en la información presente en el tensor de difusión y aunque varía en función del algoritmo específico utilizado, generalmente se valora tanto la orientación del elipsoide como su nivel de anisotropía, asumiendo que los vóxeles

que siguen en esa dirección son parte de la misma fibra si a) su nivel de anisotropía está por encima de un umbral determinado (por ejemplo, 0.2), y b) si la orientación del elipsoide no presenta un ángulo de giro demasiado acusado con respecto al elipsoide anterior (Mori y Van Zijl, 2002; Mori, Crain, Chacko y Van Zijl, 1999). El uso habitual de esta técnica es en combinación con la delimitación de regiones de interés (ROI, *region of interest*). ROI es un término muy general en neuroimagen, y se refiere simplemente a una zona concreta de la imagen que tiene especial valor, ya sea por definir una región anatómica relevante para la investigación, un área de actividad funcional, una lesión, etc. Las ROIs pueden ser definidas manualmente (utilizando *software* adecuado para perfilar sobre la imagen la zona de interés) o automáticamente (por ejemplo, basadas en atlas anatómicos, o generadas a partir de resultados obtenidos en otras modalidades de imagen). En el contexto de la tractografía, una ROI es una zona de la imagen que delimita de alguna manera el conjunto de fibras a reproducir. Si se desea reproducir un tracto concreto se suelen utilizar al menos dos ROIs básicas (Mori y Van Zijl, 2002; Mori, Wakana, Nagae-Poetscher y Van Zijl, 2005; Stieltjes y cols., 2001), que se combinan mediante un operador lógico *AND*; al fijar dos regiones de interés en la imagen, el algoritmo buscará aquellas fibras que atraviesen ambas ROIs. De manera complementaria, el operador *NOT* puede aplicarse para la exclusión de fibras. De esta forma, es posible seleccionar tractos muy concretos no diferenciables en mapas de anisotropía, y obtener medidas sumario (AF promedio, número de fibras, etc.).

No obstante, las ROIs han sido utilizadas frecuentemente en el análisis de la integridad de la materia blanca fuera de la técnica de tractografía; por ejemplo, partiendo de imágenes de anisotropía fraccional, pueden trazarse ROIs en lugares anatómicamente estratégicos que permitan centrarse en los valores promedio de esa región y relacionarlo con cualquier variable de interés (Figura 21). Evidentemente, la información que esta técnica proporciona tiene menor consistencia anatómica que la tractografía, ya que la *segmentación* (delimitación de una región concreta) se basa únicamente en los valores de AF y no considera la orientación del tensor de difusión. Sin embargo, es una aproximación económica y está asociada a menores requerimientos computacionales y de calidad de la imagen de difusión.

El análisis mediante tractografía tiene ventajas y desventajas. Entre las ventajas destaca el hecho de que la imagen no requiere demasiada manipulación: una vez calculado el tensor para cada sujeto, es posible comenzar a trabajar sobre la imagen. Si el interés está, por ejemplo, en la zona posterior del cuerpo calloso, podría emplearse un programa adecuado para reproducir, para cada individuo de la muestra, las fibras que cruzan la zona posterior del cuerpo calloso, y de ahí se derivarían las medidas de interés. La información obtenida tendrá, por tanto, una gran carga anatómica, lo cual es otra de sus ventajas. En cuanto a las desventajas, hay dos principales: por un lado, la información obtenida tiene muy poca resolución espacial (son valores que resumen, por ejemplo, la integridad promedio del tracto); por otro, puede exigir una gran carga de trabajo manual (delinear las ROI para cada participante) y un gran conocimiento de la anatomía de la materia blanca. Por descontado, las desventajas del análisis de tractografía son también aplicables al análisis de ROI.

La alternativa exploratoria para analizar la IMB es un análisis a nivel de vóxel basado en los métodos clásicos de *voxel-based morphometry* (VBM; Ashburner y Friston, 2000; Good y cols., 2001), con algunas modificaciones. Inicialmente, los estudios de VBM nacieron con la intención de aplicarse a imágenes estructurales, de manera que pudieran detectarse diferencias regionales en densidad de la materia gris y obtener resultados con alta resolución espacial. La idea fundamental detrás de esta técnica es trasladar las imágenes adquiridas en el escáner (imágenes en espacio nativo) a un espacio de coordenadas estandarizado, siendo el objetivo último que un punto dado de la imagen corresponda exactamente a la misma localización anatómica en todos los integrantes de la muestra. A esta operación se le denomina "normalización" o "registro". Una vez logrado esto, es habitual aplicar el modelo lineal general para llevar a cabo tantos contrastes estadísticos como vóxeles sean de nuestro interés (en VBM, todos aquellos incluidos en la materia gris; en su aplicación a las imágenes de AF, aquellos vóxeles cuya anisotropía supere un umbral, generalmente entre 0.2 y 0.3). En la práctica, el espacio estándar se suele definir mediante una imagen de referencia o *template* que es, básicamente, un cerebro promedio (esto es, el promedio de muchas imágenes de cerebros que han sido previamente normalizadas). Esta imagen puede ser específica del estudio en cuestión (generada a partir de la propia muestra), o bien provista por la comunidad científica a modo de convención, pero en ambos casos la

convención es garantizar que el sistema de coordenadas del espacio de referencia sea conocido por la comunidad científica. Los dos espacios de referencia más frecuentemente utilizados son el espacio Talairach (Talairach y Tournoux, 1998) y el denominado "espacio MNI" (Evans y cols., 1993).

Para registrar una imagen con respecto a una referencia se utilizan algoritmos iterativos cuya meta es encontrar aquella matriz de transformación que, aplicada a la imagen, minimice una función de coste o similitud (por ejemplo, la función de información mutua). La transformación puede basarse en un número variable de parámetros, y en función de ello los algoritmos de registro se suelen clasificar en lineales y no-lineales. Los algoritmos lineales pueden estimar hasta un máximo de 12 parámetros y provocan rotaciones, traslaciones, aumentos/reducciones o cizalladuras en la imagen de manera global, permitiendo un solapamiento aproximado con respecto a la referencia. El registro lineal es bastante robusto cuando se trata de registrar dos imágenes de un mismo individuo; sin embargo, la normalización a espacio estándar (con respecto a un *template*) necesita deformaciones locales de grano fino que den cuenta de diferencias más sutiles, para lo cual se implementan los algoritmos de registro no-lineal. La idea inicial es la misma que en el registro lineal, pero ahora para cada punto de la imagen se añaden además tres campos de desplazamiento o deformación (uno para cada dimensión) que proporcionan información precisa acerca de la nueva localización espacial de ese punto tras la transformación. Los algoritmos de registro no-lineal manejan un número muy elevado de parámetros y, por tanto, consumen muchos más recursos computacionales.

El registro de imágenes cerebrales es objeto de amplio debate en la comunidad científica. Un aspecto crucial radica en la dificultad a la hora de deformar las imágenes en su justa medida; de la misma manera en que una normalización lineal ofrece un resultado demasiado lejano a la referencia, un algoritmo no-lineal podría, potencialmente, derivar en dos imágenes idénticas. El problema asociado a este último fenómeno es que el algoritmo es ciego a la anatomía y, en consecuencia, un registro idéntico conllevaría no respetar la topología -por ejemplo, si en una región del *template* hay dos tractos y en esa región aproximada de la imagen original hay uno, el algoritmo deformaría la última hasta "crear" dos tractos cuando realmente sólo hay uno. La

mayoría de los algoritmos disponibles para llevar a cabo el registro no lineal incluyen una implementación de regularización, esto es, tratan de encontrar el punto medio entre minimizar la función de coste y mantener la coherencia anatómica (respetar la topología) en los campos de deformación.

Puesto que el registro a espacio estándar no es absoluto, al aplicar estas técnicas a las imágenes de anisotropía fraccional existe el riesgo de que los resultados de los análisis se encuentren influidos por artefactos introducidos en esta fase. Como se ha dicho, es habitual limitar los análisis a una región cerebral específica (por ejemplo utilizando 'máscaras', imágenes binarias que delimiten la zona de interés); sin embargo, este método se ha mostrado insuficiente a la hora de garantizar que, especialmente en los bordes de los tractos, la materia blanca *es* realmente materia blanca (fenómeno que se conoce como 'volumen parcial'). Un paso necesario en los métodos clásicos de VBM, y de uso frecuente en sus aplicaciones a las imágenes de AF, es la aplicación de un filtro de suavizado que, en esencia, *emborrona* la imagen y ayuda a mejorar los fallos relacionados con el registro. No obstante, se ha criticado esta operación por actuar de manera poco controlada (Smith y cols., 2006). Otro motivo para aplicar el suavizado es que incrementa la sensibilidad a la hora de detectar 'señal' o relaciones significativas, pero esa sensibilidad favorece a las señales cuyo tamaño sea similar a la *cantidad* de suavizado (o mejor dicho, a la cantidad de vóxeles que tiene en cuenta el filtro de suavizado), en detrimento de señales más pequeñas o más grandes. Como generalmente se desconoce el tamaño de la señal que se está buscando, la cantidad de suavizado se fija a priori de forma arbitraria. Hay evidencias disponibles sobre el hecho de que diferentes elecciones acerca de la cantidad de suavizado aplicada derivan en resultados sustancialmente diferentes (Jones, Symms, Cercignani y Howard, 2005; Park y cols., 2004).

Para evitar problemas asociados a fallos en el registro y a la aplicación del suavizado, Smith y cols. (2006) propusieron el método de análisis estadístico espacial basado en tractos (*tract-based spatial statistics*, TBSS), que consiste en generar una nueva imagen de anisotropía que se ciña exclusivamente a aquellas zonas de la materia blanca que son comunes a todos los cerebros registrados. A esta imagen se le denomina *esqueleto*, ya que su apariencia es precisamente esa. Con esta nueva técnica, los análisis son más

resistentes a fallos en el registro y se hace innecesario aplicar el suavizado. Será éste el método que se aplicará en la sección empírica de este trabajo, por lo que el proceso exacto desarrollado en TBSS será expuesto en la sección 'Método'.

Análisis estadístico

Una vez finalizado el proceso de registro o normalización, el primer paso de los análisis estadísticos es contrastar la hipótesis nula en cada vóxel de la imagen. Por ejemplo, si se considera que AF podría correlacionar con la velocidad de procesamiento en ciertas zonas del cerebro, se contrastaría, en cada uno de los vóxeles, la hipótesis nula de que el nivel de anisotropía en ese punto no está relacionado con el tiempo de reacción en la tarea. Si se deseara emplear inferencia paramétrica, se aplicaría el modelo lineal general para observar la relación entre ambas variables, opcionalmente controlando por otras covariables si fuera necesario. Esta relación se suele determinar formalmente, en cada vóxel, mediante una ecuación de regresión; por ejemplo, si se tuviera interés en la relación entre la variable 'tiempo de reacción' (TR) y la anisotropía fraccional, controlando por la variable 'edad', podría definirse la siguiente ecuación: $AF = \beta_0 + \beta_1 TR + \beta_2 Edad + e$, donde β_0 representa el intercepto de la recta de regresión, β_n se refiere a los coeficientes de regresión y e es el término error.

Para los coeficientes de regresión de interés se puede obtener un indicador de significación, y efectuar esta operación en cada vóxel de la imagen deriva en la formación de un mapa estadístico o paramétrico: una imagen en la que el valor de cada vóxel es el valor del estadístico de contraste obtenido tras el análisis (por ejemplo, el estadístico t , F , etc). Igualmente, es posible obtener un mapa de significación, donde los valores de los vóxeles sean los p-valores asociados a esos estadísticos. En el escenario más simple, aquellos vóxeles cuyo p-valor esté por debajo de un determinado umbral de significación (por ejemplo, $p < .005$) se considerarían significativos.

Sin embargo, un problema bien conocido en estadística y que afecta especialmente al ámbito de la neuroimagen es el control de falsos positivos (error tipo I) al llevar a cabo comparaciones múltiples. Puesto que se está efectuando un número muy elevado de

contrastes (del orden de 100000; tantos como vóxeles sean de interés), es esperable que una parte de los resultados significativos provengan de rechazar por error la hipótesis nula. El control sobre las comparaciones múltiples puede tener lugar a nivel de vóxel o a nivel de *cluster*. En el primer caso, el objetivo es obtener un único umbral que tendrá que ser aplicado a toda la imagen de p-valores; a partir de ahí, a cada vóxel de la imagen se le reasignará un nuevo p-valor corregido. En el segundo caso, se definirán *clusters* como grupos de vóxeles contiguos cuya intensidad exceda un umbral predefinido (por ejemplo, $t > 3$), para luego obtener un p-valor corregido asociado a cada *cluster* (por ejemplo, mediante la aplicación de la teoría de campo aleatorio; Worsley, Evans, Marrett y Neelin, 1992). Por lo general, el método de *clusters* es más sensible a la hora de encontrar activación real; sin embargo, supone una pérdida de resolución espacial, ya que el p-valor se atribuye por igual a todos los vóxeles del *cluster*. Además, el umbral de formación de *cluster* debe definirse a priori, pero su elección puede tener graves consecuencias en los resultados finales. Recientemente se han propuesto nuevos métodos que mantienen las virtudes de la detección mediante *clusters* y, al tiempo, evitan la necesidad de fijar un umbral predefinido (*threshold-free cluster enhancement*, Smith y Nichols, 2009). Este algoritmo se aplicará en la sección empírica de este trabajo, así que se explicará en el apartado ‘Método’.

Existen diferentes métodos de corrección por comparaciones múltiples, aunque dos alternativas son de uso extendido (Friston, 2006; Jezzard, Matthews y Smith, 2001): la tasa de error por familia (*family-wise error*, FWE; Nichols y Hayasaka, 2003) y la tasa de falso descubrimiento (*false discovery rate*, FDR; Genovese, Lazar y Nichols, 2002). Ambos métodos pueden ser aplicados a nivel de vóxel, obteniendo un nuevo umbral de significación estadístico, o a nivel de *cluster*, obteniendo un nuevo umbral del tamaño (número de vóxeles) del *cluster*. Dentro de los métodos FWE se incluyen la corrección de Bonferroni y la teoría de campo aleatorio (*random field theory*, *RFT*), los cuales controlan la probabilidad de falsos positivos. Un p-valor corregido mediante FWE menor o igual a 0.05 significa que, en promedio, un 5% de los experimentos similares a éste incluirán al menos un vóxel con falso positivo; dicho de otra forma, una imagen estadística a la que se aplica un umbral FWE del 5% garantiza la ausencia total de falsos positivos con una confianza del 95%. En contraste, un p-valor de 0.05 corregido por FDR equivale a afirmar que un 5% de los vóxeles significativos tras la corrección son

falsos positivos. Se entiende, por tanto, que FDR resulta un método menos restrictivo que FWE.

Los métodos paramétricos exigen el cumplimiento de una serie de supuestos, como el de la normalidad de la distribución de las intensidades de gris en cada vóxel de la imagen. Sin embargo, esos supuestos no siempre se cumplen. Por otra parte, se podría estar interesado en emplear estadísticos cuya distribución no es conocida. Para ese tipo de situaciones se han desarrollado alternativas no paramétricas para el análisis estadístico de imágenes cerebrales. El ejemplo más conocido en este campo es el método de permutación (Holmes, Blair, Watson y Ford, 1996; Nichols y Holmes, 2001), que requiere unos supuestos mínimos y es válido en multitud de situaciones experimentales. La idea detrás de este método es sencilla: supongamos que se desea investigar si la diferencia en anisotropía fraccional entre un grupo experimental y un grupo control es significativa. Si existe realmente un efecto, entonces una asignación aleatoria de la etiqueta de grupo ('control' o 'experimental') a los integrantes de la muestra debería derivar en una mayor probabilidad de obtener un estadístico de contraste inferior a si las etiquetas están adecuadamente asignadas. A esta reasignación de las etiquetas se le denomina 'permutación'. En la práctica, los algoritmos encargados de implementar este método simplemente calculan el estadístico de contraste en cuestión para la condición de etiquetado original, y luego se lleva a cabo un número elevado de permutaciones, para cada una de las cuales se calcula también el correspondiente estadístico de contraste. De esta manera es posible generar una distribución "personalizada" de estadísticos que sirva como referencia al valor del estadístico obtenido en el análisis original. El p-valor asociado a ese estadístico será la proporción de estadísticos cuyo valor sea mayor o igual que él. Alternativamente, en una situación en la que no hay condiciones intercambiables (por ejemplo, un estudio correlacional), la manera de proceder es ligeramente distinta. Supongamos que se está estimando un modelo con una variable dependiente (por ejemplo, TR), una independiente (anisotropía) y dos covariables (edad y sexo). El primer paso consistiría en calcular los residuales correspondientes a la variable de interés cuando se consideran las covariables como predictores (es decir, la varianza de TR no explicada por la edad y el sexo); a continuación, se llevarían a cabo las permutaciones sobre los residuales de la variable dependiente, reasignando sus valores entre participantes.

En suma, en este capítulo se han revisado, sin ánimo de exhaustividad, diferentes aspectos relacionados con la modalidad de imagen por tensor de difusión. Se ha hecho hincapié en lo que la técnica permite y lo que no, en cuáles son las maneras habituales de proceder y cuáles son los debates o problemas más usuales en este ámbito.

3. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO, EFICIENCIA COGNITIVA E INTEGRIDAD DE LA MATERIA BLANCA

En la sección anterior se han revisado las técnicas de análisis de imágenes de difusión, así como los índices de integridad que pueden derivarse. Y en el primer capítulo se describió la medida del tiempo de reacción mediante tareas elementales, así como el marco teórico específico en el que se enmarca el presente trabajo, según el cual la velocidad de procesamiento se relaciona con el sistema de procesamiento de la información liderado por la capacidad de la memoria de trabajo. Se está, por lo tanto, en disposición de discutir la literatura disponible en la que se ha estudiado la relación entre velocidad y eficiencia de procesamiento e integridad de la materia blanca.

El principal interés reside en aquellos trabajos que hayan evaluado la IMB mediante imágenes de tensor de difusión, con especial atención a las investigaciones con personas adultas sanas, ya que son las que guardan más similitud con nuestra muestra y permiten generalizar a la población en mayor medida que trabajos con sub-poblaciones específicas⁷. No obstante, también se revisarán aquellas investigaciones que han empleado muestras de edad avanzada y/o centradas en la relación entre deterioro cognitivo, edad e integridad de la materia blanca. Por último, se hará referencia a los pocos estudios disponibles en los que se ha prestado atención a la variabilidad intra-individual en los tiempos de reacción. En este último caso se tratará de apoyar la revisión mediante trabajos basados en la aplicación de técnicas de neuroimagen más allá de DTI, debido a la inexistencia de este tipo de aproximaciones en la literatura. En todos los casos se hará hincapié en los paradigmas cronométricos y en la metodología utilizados.

⁷ Somos conscientes de la especificidad asociada al muestreo en la comunidad universitaria; aun así, creemos que se trata de una muestra más representativa de la población general que otras muestras formadas por participantes de edad avanzada o con ciertas patologías.

Estudios con personas adultas sanas

Uno de los primeros trabajos en los que se evaluó la relación entre TR e integridad de la materia blanca es el de Madden y cols. (2004). Estos autores aplicaron un paradigma *odd-ball* (detección visual de la excepción) en el que los participantes debían pulsar un botón cuando se presentara una figura objetivo (un círculo), y pulsar otro botón distinto cuando se presentara bien un cuadrado, bien un objeto novedoso (un teléfono, una bicicleta, etc.). Los cuadrados conformaban el 87% de los ensayos, frente al 6% de los estímulos novedosos y el 7% de los círculos. Se evaluó a una muestra de 32 personass, 15 jóvenes (edad media 21 años) y 16 mayores (65 años en promedio). Capturaron IRM de difusión y aplicaron el método de regiones de interés (ROI) para observar la anisotropía fraccional (AF) promedio en seis zonas clave: las secciones anterior y posterior del cuerpo calloso, la materia blanca frontal pericallosa, la región subcortical dentro del giro frontal superior, la porción anterior de la cápsula interna y la materia blanca medial-occipital asociada con la región visual posterior (Figura 22). Se encontró una correlación significativa entre AF y TR de $-.54$ en el esplenio del cuerpo calloso en el subgrupo de participantes jóvenes, y de $-.55$ en la porción anterior de la cápsula interna en los participantes de mayor edad. El trabajo de Madden y cols. se considera seminal en este campo de investigación.

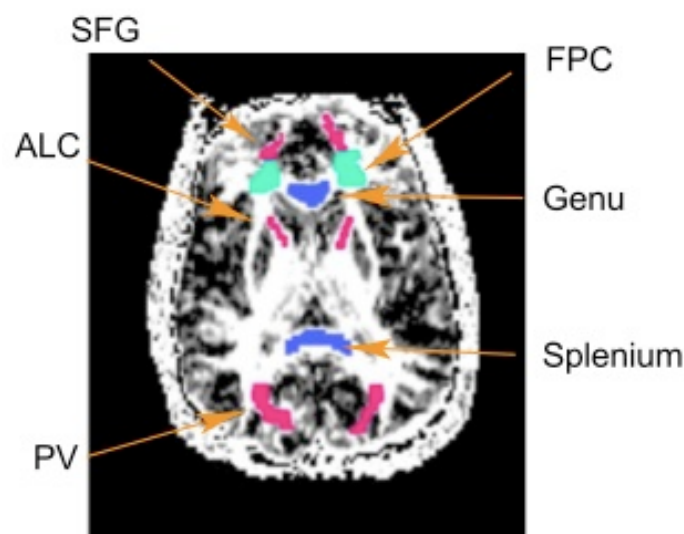


FIGURA 22. Regiones de interés seleccionadas por Madden y cols. (2004).

Posteriormente, Tuch y cols. (2005) publicaron un trabajo en el que el tiempo de reacción de elección correlacionó con AF en tractos de la materia blanca vinculados a la atención visoespacial. Incluyeron a 12 participantes en su estudio, que completaron una tarea en la que un cuadrado de entre cuatro posibles aparecía coloreado y el botón correspondiente debía ser pulsado. En este caso, el método de análisis fue a nivel de vóxel (VBM), y posteriormente se utilizaron regiones de interés como estrategia confirmatoria. A pesar de la reducida muestra, Tuch y cols. informaron de coeficientes de correlación de Pearson de hasta 0.83 en valor absoluto entre TR y AF promedio en el tracto óptico derecho (Figura 23). Nótese que la relación fue positiva, es decir, mayor AF se relacionó negativamente con la *velocidad*. Los autores interpretaron este resultado como que una AF reducida reflejaría un incremento en cruces de fibras en las rutas visuales, en lugar de significar decremento en mielina.

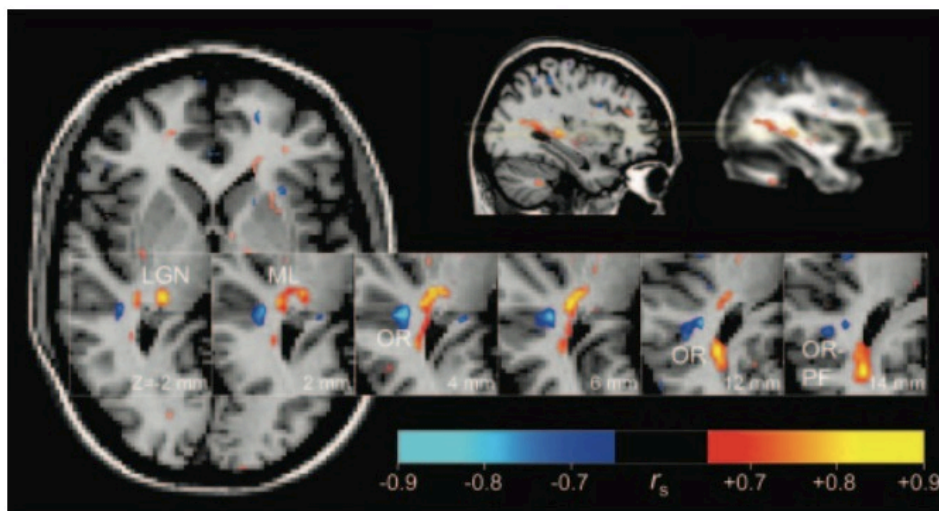


FIGURA 23. Correlaciones positivas entre anisotropía fraccional y TR en el tracto óptico derecho; en Tuch y cols. (2005).

Gold, Powell, Xuan, Jiang y Hardy (2007) se preocuparon por la relación entre la IMB y la velocidad de reconocimiento visual de las palabras. 16 personas tomaron parte en el estudio, en el cual la tarea ejecutada exigía al participante decidir, lo más rápido posible, si un conjunto de caracteres presentados en un monitor era o no una palabra. Los estímulos eran combinaciones pronunciables de caracteres (pero no palabras auténticas) o nombres. Se eliminaron los tiempos de reacción 2.5 desviaciones típicas por encima o por debajo de la media. Las imágenes de anisotropía se analizaron mediante VBM,

observándose correlaciones significativas y negativas localizadas en la materia blanca frontal inferior y parietal, concretamente en la zona del fascículo longitudinal superior (Figura 24).

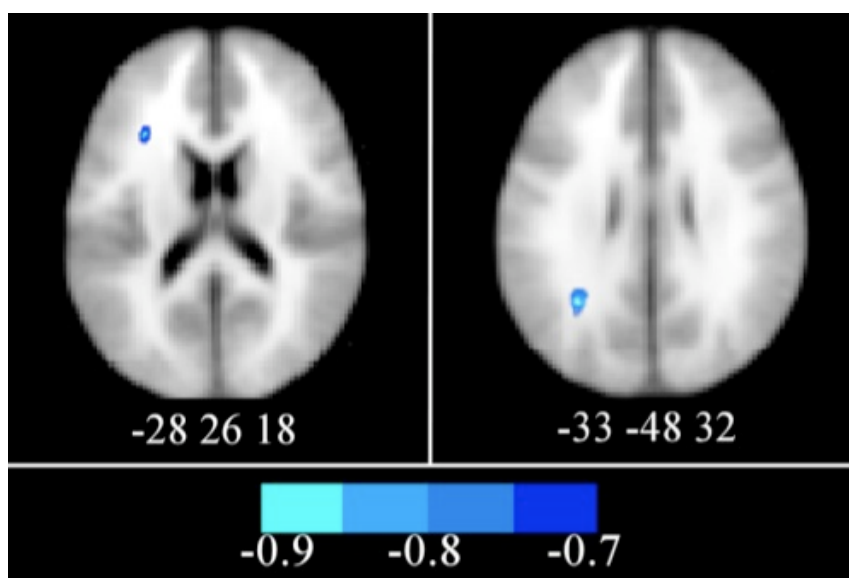


FIGURA 24. Correlaciones entre velocidad de reconocimiento visual de palabras y anisotropía fraccional; en Gold y cols. (2007).

Alejándose de los paradigmas convencionales, Böhr y cols. (2007) demostraron que la anisotropía fraccional correlacionaba también con el TR capturado en una tarea de tiempo de reacción simple auditivo en una variante del paradigma Poffenberger (Poffenberger, 1912). Los participantes debían presionar un botón al percibir un estímulo auditivo por uno u otro oído y responder siempre con la misma mano, que variaba según el bloque experimental. Su muestra estuvo compuesta por 19 participantes diestros, y un análisis a nivel de vóxel mostró correlaciones significativas (aunque positivas, al igual que Tuch y cols., 2005) en el cerebelo derecho.

Más recientemente, Turken y cols. (2008) han aportado evidencias relativamente convergentes, tanto desde un enfoque basado en estudio de lesiones como desde la perspectiva de las diferencias individuales, en una muestra de individuos sanos. Emplearon la tarea de *Digit-Symbol* para evaluar velocidad de procesamiento en una muestra de 39 participantes, y analizaron imágenes de anisotropía fraccional aplicando VBM de manera exploratoria y tractografía como confirmación. Los resultados mostraron relaciones significativas en tractos de asociación: fascículo fronto-occipital

inferior, longitudinal inferior, longitudinal superior y *corona radiata* (Figura 25). Este patrón resultó de especial interés, según los autores, debido a la importancia de las fibras de asociación a la hora de conectar lóbulos frontal, parietal y occipital. Las áreas de asociación en el córtex prefrontal y en los lóbulos parietales y temporales se consideran esenciales para la atención, la memoria de trabajo y la elección de respuesta (Goldman-Rakic, 1988; Mesulam, 2000).

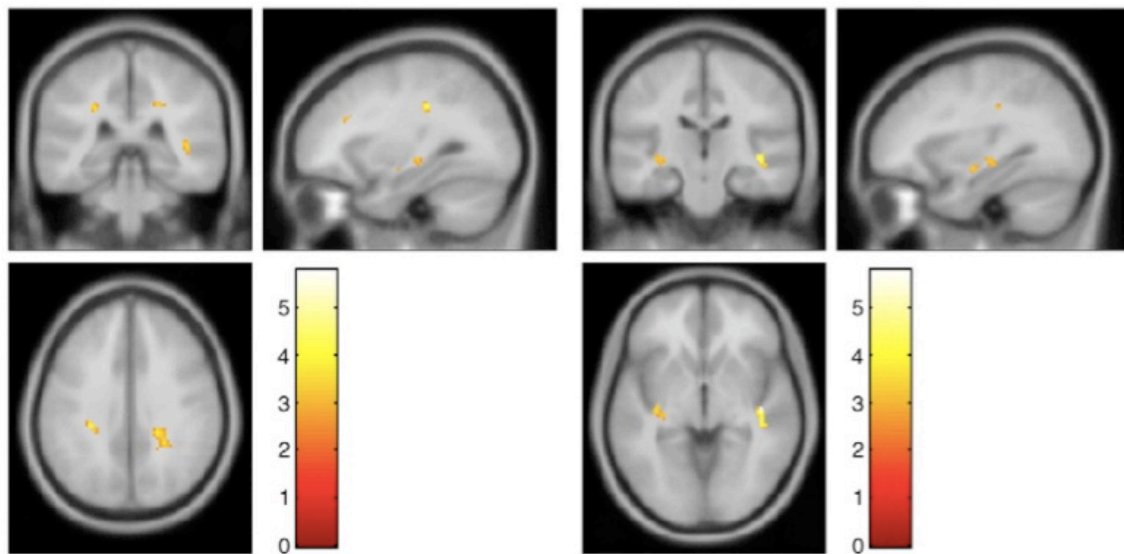


FIGURA 25. Resultados obtenidos por Turken y cols. (2008) donde se relaciona la puntuación en la tarea *Digit-Symbol* con la anisotropía fraccional en diversas regiones de la materia blanca.

Deterioro cognitivo, velocidad de procesamiento e integridad de la materia blanca

Es interesante mencionar estudios que consideran la relación entre la integridad de la materia blanca y la velocidad de procesamiento a través de la mediación de la edad o el deterioro cognitivo, ya que estos trabajos componen una buena parte de la investigación en la que se relacionan VP e IMB. La mielinización de la materia blanca está sujeta a cambios evolutivos, incrementando en la infancia y adolescencia, estabilizándose durante la edad adulta y decreciendo en la senectud (Asato, Terwilliger, Woo y Luna, 2010), aunque diferentes zonas del cerebro siguen distintos patrones, siendo los tractos de asociación los que más tarde en el desarrollo muestran incrementos en la mielinización (Yakovlev y Lecours, 1967; Benes, 1989). Un patrón similar -en forma de

U invertida- se observa en las medidas de tiempo de reacción (Kail, 1993; Luna, Garver, Urban, Lazar y Sweeney, 2004). La pérdida de mielinización asociada al envejecimiento ha llevado a la 'hipótesis de la desconexión', según la cual el declive cognitivo tiene su origen en la degeneración del procesamiento de la información, el cual tendría su causa, a su vez, en el deterioro axonal y la desmielinización (Hogan y cols., 2006; Catani and Ffytche 2005; Filley, 2005; Geschwind, 1965; Mesulam, 1990).

Existen evidencias que relacionan lesiones isquémicas, detectables mediante regiones hiperintensas de la materia blanca (HMB) y cuya probabilidad de aparición aumenta considerablemente con la edad, con una reducción en el rendimiento en tareas de velocidad perceptiva (Rabbitt y cols., 2007; Raz, Rodrigue, Kennedy y Acker, 2007; van den Heuvel y cols., 2006). Las HMB, por lo general, se interpretan como rarefacciones de mielina, roturas del endotelio de vasos sanguíneos o indicadores de enfermedad microvascular (Fazekas y cols., 1993; Fernando y cols., 2004; Smith, Snowden y Markesbery, 2000). Gunning-Dixon, Brickman, Cheng y Alexopoulos (2009) resaltan, sin embargo, las limitaciones asociadas a los estudios de HMB, entre las que cabe destacar: 1) la propia evaluación de la hiperintensidad, ya que existen diversas escalas que varían en rango, sensibilidad y fiabilidad; y 2) la dificultad para discriminar, de entre todos los posibles, aquellos mecanismos patológicos que han desembocado en la HMB. Además, recientemente Burgmans y cols. (2011) han mostrado que la IMB evaluada mediante AF es más sensible a la hora de predecir cambios en VP que hiperintensidades de la materia blanca.

Aplicando DTI, Vernooij y cols. (2009) estudiaron un amplio grupo ($n = 860$) de personas sanas de edad avanzada (67 años en promedio) y evaluaron, entre otras cosas, velocidad de procesamiento y velocidad motriz. Al igual que Charlton y cols. (2008), en este trabajo se emplearon medidas globales de integridad (AF, DA, DR, DM), encontrándose relaciones significativas entre los indicadores de integridad y la velocidad de procesamiento, pero no con la velocidad motriz. Un aspecto interesante de este estudio es que tanto DA como DR se relacionaron negativamente con el rendimiento cognitivo y de manera más intensa que AF. Las tareas consideradas como velocidad de procesamiento fueron las subtareas del test de Stroop que no incluían interferencia (lectura y nombramiento de colores) y una tarea psicométrica de

sustitución de letras y números.

Más recientemente, Penke y cols. (2010) recurrieron a la metodología de los modelos de ecuaciones estructurales para proponer un factor general de integridad de la materia blanca como predictor de la velocidad de procesamiento en una muestra de personas de edad avanzada. Evaluaron a 132 participantes, con una edad promedio 72 años, y emplearon tractografía para reproducir una selección de tractos comisurales y de asociación: fascículo uncinado, cíngulo, fascículo arcuado (longitudinal superior), *genu* y esplenio del cuerpo calloso. Se obtuvo un factor único a partir de la integridad promedio en estos tractos, que correlacionó -0.24 con un factor general de velocidad de procesamiento, formado por una tarea de tiempo de reacción simple, otra tarea de tiempo de reacción de elección (4 alternativas) y una tarea de tiempo de inspección (Figura 26).

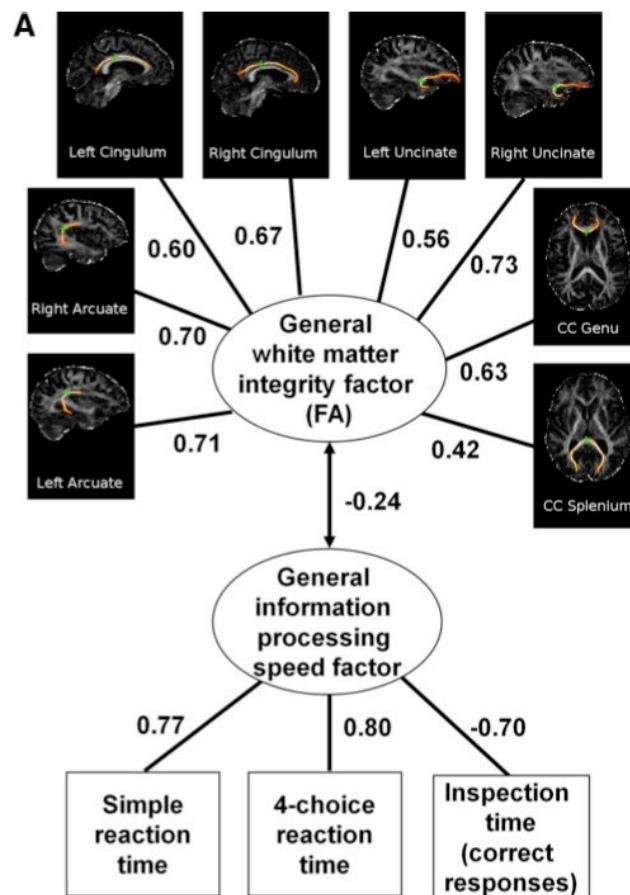


FIGURA 26. Modelo de ecuaciones estructurales propuesto por Penke y cols. (2010), donde un factor latente de integridad se relaciona con un factor latente de velocidad de procesamiento.

Aunque los dos últimos trabajos estudian muestras de edad avanzada, su diseño es muy similar al de los comentados anteriormente y no permite concluir apropiadamente acerca del papel del envejecimiento en la relación entre VP e integridad de la materia blanca. Un diseño más adecuado para evaluar la interacción edad-VP-IMB puede encontrarse en Kennedy y Raz (2009), quienes evaluaron, entre otras variables cognitivas, la velocidad de procesamiento en una muestra de 52 participantes (edad = 53.8, SD = 18.8) que completaron dos tareas de discriminación de papel y lápiz. Las tareas fueron un test verbal, "comparación de letras", y uno no verbal, "comparación de patrones" (Salthouse y Meinzig, 1995), en las que los participantes deben juzgar rápidamente si todos los ítems de una misma línea son o no iguales, con una cantidad variable (entre tres y nueve) de estímulos por línea. Las tareas tienen un tiempo limitado de 30 segundos.

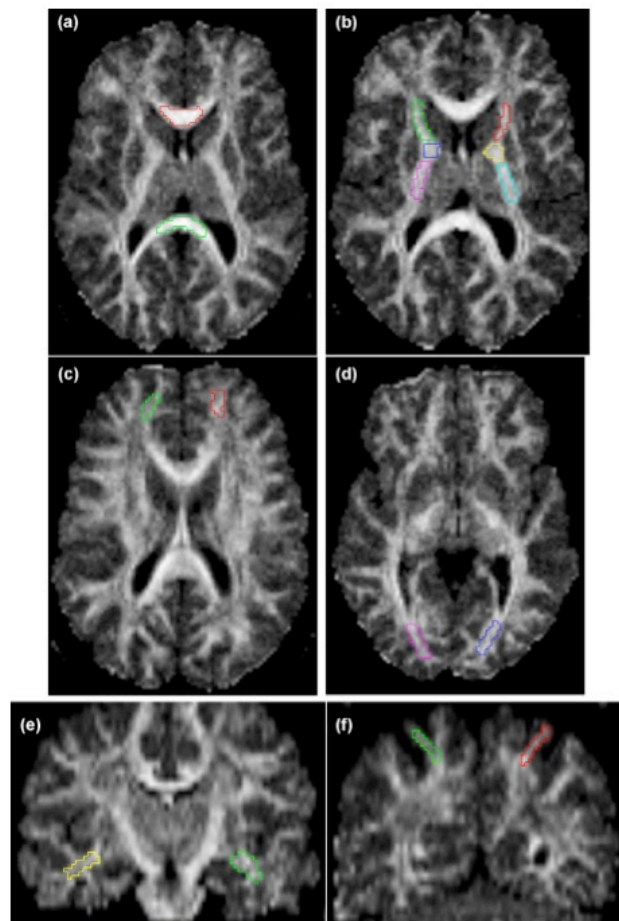


FIGURA 27. Regiones de interés empleadas por Kennedy y Raz (2009)

En cuanto a las medidas de IMB, se optó por un análisis ROI (ver Figura 27) focalizado en el *genu* (rodilla y pico) y el esplenio del cuerpo calloso, la cápsula interna (anterior, rodilla y posterior) y regiones prefrontales (capturando parte de los fascículos longitudinal y fronto-occipital superior), parietales (*idem*), temporales (parte del fascículo uncinado) y occipitales (incluyendo fibras del fascículo longitudinal superior y fronto-occipital inferior). Los autores encontraron una relación significativa entre la edad y la anisotropía fraccional de estas ROIs, así como entre VP y la anisotropía de las regiones anteriores de la materia blanca; además, encontraron un triple efecto interactivo edad x VP x AF que fue interpretado en términos de un efecto degradador de la edad sobre IMB que impactaría en VP.

Burgmans y cols. (2011) también han tratado esta triple relación en un trabajo donde se midió VP mediante las mismas tareas empleadas en Kennedy y Raz (2009), así como mediante los tiempos de reacción en los ensayos más sencillos (1 y 2 ítems) de la tarea *n-back* en versión verbal y no verbal. Su muestra estuvo compuesta por 93 participantes (edad = 62 años, SD = 7.9). Los autores modelizaron esta relación mediante ecuaciones estructurales, observando que la integridad de la materia blanca mediaba parcialmente la relación entre VP y la edad; sin embargo, emplearon medidas de integridad promedio para cada lóbulo cerebral, lo cual supone una grave ausencia de resolución espacial. Además, Burgmans y cols. encontraron relaciones significativas únicamente con difusividad lineal (equivalente a axial) pero no con AF o con difusividad radial, en oposición a otros trabajos. Cabe resaltar que una aproximación parecida a la de Burgmans y cols. (2011), usando medidas de integridad global, fue puesta en práctica por Charlton y cols. (2008), aunque en el modelo estructural estimado por estos autores la relación entre integridad y velocidad no fue significativa. Charlton y cols. utilizaron exclusivamente medidas de lápiz y papel, similares a la tarea de *Digit-Symbol* incluida en la batería Wechsler (Wechsler, 1981).

Madden y cols. (2009) se preocuparon también por el triángulo edad-IMB-cognición y por emplear una metodología adecuada para analizar este problema. Su propuesta consistió en controlar estadísticamente la relación materia blanca - cognición y observar el impacto de esta operación en la relación edad - cognición. La IMB fue capturada mediante tractografía en las fibras asociadas a los extremos anterior y posterior del

cuerpo calloso, así como al fascículo longitudinal superior, en una muestra compuesta por 20 adultos jóvenes y 20 de edad avanzada. Para evaluar velocidad de procesamiento emplearon un método indirecto; utilizaron una tarea en la que se presentaban dos categorías en pantalla de entre dos pares de categorías posibles (artificial/natural, o grande/pequeño) para después mostrar una palabra que debía ser atribuida a una de las dos categorías presentadas, y sobre los TR registrados aplicaron un modelo (Wagenmakers, van der Maas y Grasman, 2007) que estima el componente asociado a la decisión y el TR no asociado con ésta (motor-perceptivo). Sus resultados mostraron que en el primer caso, pero no en el segundo, las diferencias en rendimiento asociadas a la edad estaban mediadas por AF en las zonas anterior y posterior del cuerpo calloso, así como en las fibras parietales derechas vinculadas al esplenio. En cualquier caso, debe resaltarse que esta tarea, según los autores, evalúa "eficiencia de recuperación de información semántica".

Variabilidad intra-individual en TR e integridad de la materia blanca

Aunque las propuestas sobre la importancia de la VITR son tempranas (Jensen, 1992), el interés en examinar cambios intra-individuo en la variabilidad de los TR como indicador de función neurocognitiva se ha despertado recientemente (véase Hultsch, Strauss, Hunter y MacDonald, 2008 para una revisión). Un trabajo interesante en esta dirección es el de Hultsch, MacDonald, Hunter, Levy-Bencheton y Strauss (2000), donde se examinó VITR en participantes de edad avanzada sanos, con artritis y con demencia leve; se observó una mayor VITR en el grupo con demencia leve en comparación con los otros dos grupos neurológicamente sanos, a pesar de que uno de ellos padecía artritis. Y Dixon y cols. (2007) examinaron la utilidad del TR promedio y de la VITR a la hora de discriminar individuos con distintos niveles de deterioro cognitivo, y comprobaron que la medida de variabilidad era más sensible que el tiempo de reacción promedio a la hora de asignar individuos a categorías.

Duchek y Balota (2005) demostraron que la VITR en tareas de conflicto atencional (Stroop, Simon) incrementaba con la edad y también en presencia de demencia leve tipo Alzheimer. En efecto, algunos autores interpretan la variabilidad intra-individual (VITR) como fruto de un fallo en el sistema de control atencional que mantiene las

metas de la tarea activas a lo largo del tiempo (West, 2001; West, Murphy, Armilio, Craik y Stuss, 2002), o de las funciones ejecutivas encargadas de coordinar múltiples áreas cerebrales (MacDonald, Nyberg y Bäckman, 2006).

Sorprendentemente, no hemos encontrado ningún trabajo en el que se trate específicamente la relación entre la variabilidad intra-individual en el TR y la integridad de la materia blanca evaluada mediante DTI. Uno de los pocos artículos de corte similar es el de Walhovd y Fjell (2007), en el que se relaciona el volumen de materia blanca global con la estabilidad del TR obtenido mediante el paradigma de la excepción (OMO). En este caso, aun siendo discutible, los autores emplearon la medida volumétrica como un estimador de integridad general. Los resultados, sin embargo, revelan una correlación de -.3 entre ambas variables.

En una línea similar, Anstey y cols. (2007) inspeccionaron la relación entre el tamaño del cuerpo calloso (estimado bidimensionalmente en la sección midsagital) y tanto el TR promedio como la DTTR obtenido mediante paradigmas de tiempo de reacción simple y de elección. Estudiaron una amplia muestra normativa ($N = 432$) y un grupo con desorden cognitivo leve ($N = 57$) que agrupaba diferentes categorías de declive. En este caso sus resultados mostraron que el TR promedio se relacionaba con el cuerpo calloso con mayor intensidad que la VITR en la muestra normativa, pero el patrón era el inverso en la muestra con deterioro cognitivo.

Por último, se ha informado de una asociación entre VITR y la presencia de regiones hiperintensas en la materia blanca frontal, pero no en otras regiones cerebrales (Bunce y cols., 2007; Murtha, Cismaru, Waechter y Chertkow, 2002). En este último trabajo se analizó una muestra de 469 adultos sanos con edad comprendida entre 60 y 64 años y se evaluaron varias facetas cognitivas, y fue llamativo observar que sólo la VITR, evaluada a partir de paradigmas de TR simple y de elección, resultó sensible a la presencia de hiperintensidades, cosa que no ocurrió con el promedio de los TR o con tareas psicométricas de velocidad, memoria o vocabulario. Estos autores propusieron la potencial implicación del sistema colinérgico, supuestamente implicado en la eficiencia del control inhibitorio (Edgington y Rusted, 2003) y del sistema dopaminérgico, que ha sido propuesto como posible causante de la variabilidad en el rendimiento cognitivo (Li, Aggen, Nesselroade y Baltes, 2001).

A la luz de las evidencias descritas, se pueden resumir las debilidades de la investigación previa en tres puntos: 1) empleo, salvo contadas excepciones, de muestras muy reducidas (especialmente en el caso de muestras compuestas por adultos jóvenes o de mediana edad), 2) heterogeneidad de las tareas cognitivas elementales empleadas, y 3) aplicación de métodos de análisis discutibles (por ejemplo, VBM) o de potencia limitada (ROI). En el trabajo empírico que se describe a continuación se pretende superar algunas de estas limitaciones, estudiando una muestra relativamente amplia de participantes sanos, midiendo velocidad de procesamiento dentro de un sólido marco teórico, empleando tres tareas pertenecientes a los tres dominios principales de contenido de la información (verbal, numérico y espacial), y aplicando uno de los métodos de análisis de imágenes de anisotropía con mayor índice de aceptación actual en la comunidad científica.

II · INVESTIGACIÓN

The most exciting phrase to hear in science, the one that heralds new discoveries, is not 'Eureka!' but 'That's funny ...'.

– Isaac Asimov

El objetivo de la presente sección es exponer la investigación empírica llevada a cabo para dilucidar la relación de la velocidad y la eficiencia de procesamiento con la integridad de la materia blanca. 83 adultos jóvenes conformaron la muestra finalmente analizada, quienes se sometieron a la adquisición de imágenes por tensor de difusión y fueron evaluados mediante tareas cognitivas elementales bajo el paradigma de reconocimiento en memoria a corto plazo (Sternberg, 1966), tradicionalmente considerado como indicador de velocidad de procesamiento en el sistema de memoria de trabajo. Se utilizaron tres tareas, cada una de ellas basada en uno de los tres dominios principales de información: verbal, numérico y espacial. Las imágenes de difusión se procesaron aplicando el método TBSS (Smith y cols., 2006), parte del software de análisis de imagen cerebral FSL (*Centre for Functional MRI of the Brain*, Oxford), y se analizó estadísticamente la relación de los indicadores escalares de integridad con las variables de interés, controlando por el efecto de la edad y el sexo, mediante la aplicación de métodos no paramétricos especialmente recomendados para este tipo de imágenes.

1. MÉTODO

Participantes

El reclutamiento tuvo lugar en la Universidad Autónoma de Madrid y en la Universidad Complutense de Madrid. Se evaluó inicialmente un total de 405 alumnos mediante una extensa batería de capacidades cognitivas, incluyendo tanto test de lápiz y papel como tareas informatizadas. Las capacidades evaluadas fueron inteligencia fluida, cristalizada y espacial; memoria de trabajo y actualización (*updating*); control atencional; y velocidad de procesamiento. La evaluación inicial tuvo lugar como parte del contenido práctico de las asignaturas sobre Psicología Diferencial impartidas en ambas universidades.

De la muestra original se eliminaron aquellos participantes con datos perdidos (uno o más sub-test sin completar), puntuaciones extremas (al menos tres desviaciones típicas por encima o por debajo de la media) o una comisión de errores superior al 10% en las tareas de velocidad. De la muestra resultante se seleccionó un sub-grupo de 123 participantes de manera que se garantizara una distribución normal de las puntuaciones de capacidad intelectual general (según el grupo de referencia) y la variable sexo se encontrara equilibrada. Más concretamente, se calcularon las puntuaciones típicas (*z*) correspondientes a cada test de inteligencia y se obtuvo una puntuación promedio que fue convertida a la escala de CI (media = 100, DT = 15). Los segmentos de CI considerados para crear la distribución normal fueron: por debajo de 75 puntos, entre 75 y 90, entre 90 y 110, entre 110 y 125, y por encima de 125. Los participantes fueron asignados a estos segmentos en función de sus puntuaciones de CI, tratando de respetar de forma aproximada las frecuencias esperables en cada segmento de la distribución.

Los 123 participantes seleccionados fueron convocados, en grupos de 20 personas aproximadamente, para asistir a seminarios de reclutamiento. En esos seminarios los potenciales participantes recibieron información acerca del proyecto de investigación y de la técnica de la resonancia magnética funcional, y fueron invitados a tomar parte en el estudio. Se entregaron formularios de consentimiento (ver Anexo I) que debían ser

cumplimentados y firmados por los participantes. Estos completaron también un cuestionario (Anexo II) elaborado en el centro de neuroimagen encargado de la adquisición de IRM (Hospital Ruber Internacional) destinado a detectar posibles incompatibilidades con el escáner de resonancia magnética. Finalmente, un total de 104 participantes aceptaron y fueron aptos para formar parte del estudio. Tal y como se especifica en el impreso de consentimiento, los voluntarios recibieron 20€ como gratificación.

De los 104 participantes sometidos a escáner por resonancia magnética, 12 fueron descartados por incluir artefactos en las imágenes de difusión adquiridas (véase el apartado 'Procesamiento de las imágenes'), y de los 92 resultantes se excluyeron otros 9 individuos con información incompleta referente al número de ensayos registrados en las tareas de velocidad de procesamiento (es decir, con tiempos de reacción capturados únicamente para una parte de los ensayos debido a errores en la aplicación informática de las tareas).

La muestra definitiva estuvo compuesta por 83 participantes (55 mujeres y 28 hombres, edad promedio = 19.71, SD = 1.67).

Medidas

La evaluación supuso un total de 4 sesiones, cada una de una duración aproximada de 1 hora. Dos sesiones se destinaron a los test psicométricos, en grupos de aproximadamente 40-50 personas; otras dos sesiones se emplearon para las tareas cognitivas (informatizadas), en grupos de entre 10 y 20 personas. Cada evaluado realizó la tarea en un ordenador personal en el que estaba instalada la batería completa de pruebas cognitivas.

La capacidad intelectual general fue evaluada mediante 9 tareas de modo que la inteligencia fluida, cristalizada y visoespacial fueran adecuadamente valoradas y permitieran la extracción de un factor *g*, en la línea de las recomendaciones expuestas en la revisión conceptual.

Para cada variable cognitiva se emplearon tres tareas, cubriendo los dominios verbal, numérico y visoespacial. En cuanto a la memoria de trabajo, se utilizaron tareas que implican simultáneamente procesamiento y almacenamiento transitorio de la información. Las tareas incluyen varios niveles de complejidad en función del número de ítems a memorizar por ensayo. Las tareas de actualización, tradicionalmente consideradas como de control ejecutivo, valoran la habilidad para actualizar la información activa en memoria de trabajo o a corto plazo, así como la capacidad para desplazar la atención entre dos actividades distintas. Las tareas de control atencional, por su parte, miden la capacidad de resistencia a la interferencia (control atencional o supervisión del conflicto). Por último, las tareas de velocidad de procesamiento miden la rapidez de búsqueda de información activa en memoria a corto plazo. Todas las tareas, a excepción de las de velocidad de procesamiento que serán tratadas a continuación, son descritas detalladamente en el Anexo III.

Descripción de las tareas de velocidad de procesamiento

Las tareas de VP utilizadas (Figura 28) se adaptaron de Hunt y cols. (1973). En la tarea de velocidad de procesamiento verbal, se presenta una secuencia de una o dos letras, que pueden ser mayúsculas o minúsculas, durante 650 ms cada una. Tras la última letra presentada, un punto de fijación (un asterisco) se presenta durante 500 ms para alertar al participante del final de la secuencia de estímulos a memorizar. Finalmente, se presenta una letra de prueba y se debe responder, tan rápido como sea posible, si esa letra se presentó (pulsando la tecla 1) o no (pulsando 0) en el set de memoria, ignorando su condición de mayúsculas o minúsculas. En cada ensayo, el programa recoge el tiempo de reacción del participante (esto es, el tiempo en milisegundos desde la presentación de la letra de prueba hasta la ejecución de la respuesta). La tarea incluye 5 ensayos de práctica y 60 ensayos de test, de los cuales 30 incluyen una única letra en el set de memoria, mientras que los 30 restantes incluyen dos letras. Los ensayos pertenecientes a cada condición se presentaron por bloques: primero los 30 ensayos que incluyen una letra en el set de memoria, y a continuación los 30 ensayos de dos letras.

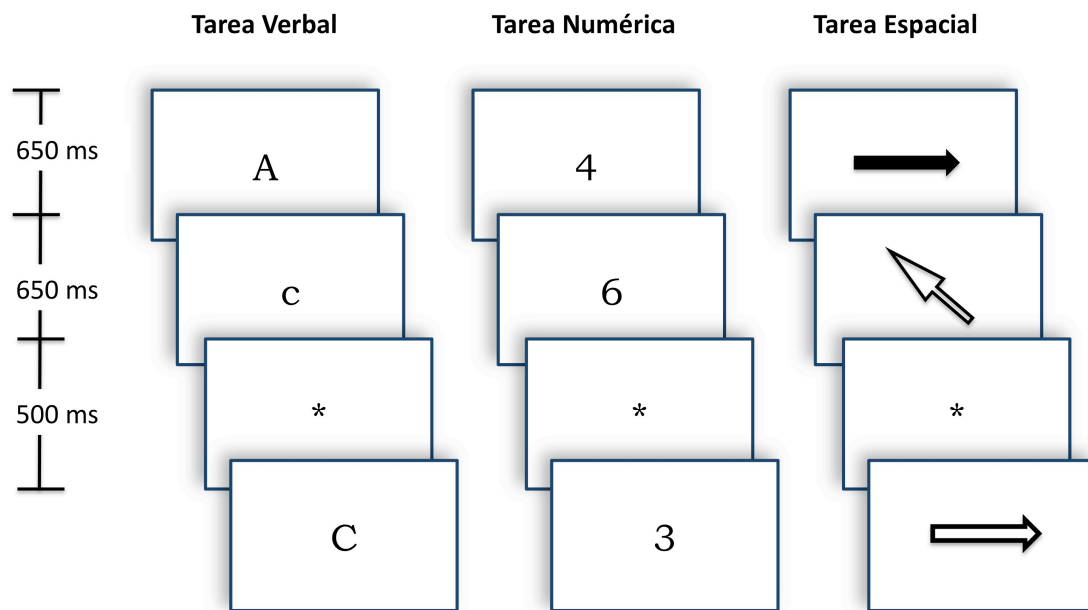


FIGURA 28. Ilustración de las tareas de velocidad de procesamiento empleadas en nuestro estudio empírico.

En la tarea numérica se presenta una secuencia de uno o dos dígitos durante 650 ms cada uno. A continuación se presenta un asterisco durante 500 ms. Por último, se presenta un dígito de prueba y se debe responder, tan rápido como sea posible, si el dígito de prueba es o no divisible (obteniendo un resultado exacto) entre alguno de los dígitos del set de memoria. En cada ensayo, el programa recoge el tiempo de reacción del participante. La tarea incluye 5 ensayos de práctica y 60 ensayos de test, de los cuales 30 incluyen un único dígito en el set de memoria, mientras que los 30 restantes incluyen dos. La presentación de ensayos incluyendo uno o dos dígitos fue por bloques.

En la tarea de velocidad de procesamiento espacial se presenta una secuencia de una o dos flechas durante 650 ms cada una. A continuación se presenta un asterisco durante 500 ms. Por último, aparece una flecha de prueba. Las flechas pueden adquirir una de siete orientaciones posibles (múltiplos de 45 grados) y se presentan con formas variadas. Se debe responder, tan rápido como sea posible, si la orientación de la flecha de prueba coincide con alguna orientación de las flechas presentadas, ignorando su forma concreta. En cada ensayo, el programa recoge el tiempo de reacción del participante. La tarea incluye 5 ensayos de práctica y 60 ensayos de test, de los cuales

30 incluyen una única flecha en el set de memoria, mientras que los 30 restantes incluyen dos. La presentación de ensayos incluyendo una o dos flechas fue por bloques.

Una vez obtenidos los tiempos de reacción para cada tarea, estos se procesaron para la detección y tratamiento de casos extremos. Aquellos TR que se alejaron más de 2.5 desviaciones típicas de la media fueron eliminados (Robinson y Tamir, 2005; Martínez y Colom, 2009; Jensen, 2006). Para cada tarea se calculó el TR promedio, así como la desviación típica de los TR (DTTR), ignorando los tiempos de reacción asociados a la comisión de errores. Por último, se combinaron estas medidas para generar un TR y una DTTR (promedio).

Protocolo de adquisición de imágenes ponderadas en difusión

Las imágenes de difusión fueron adquiridas en un escáner 3T (General Electrics). La secuencia utilizada fue *single-shot*, ponderada en difusión, adquisición ecoplanar (TRep = 8200ms; TE = mínimo; NEX = 2; matriz = 256mm x 256mm; FOV = 240mm x 240mm; grosor de sección = 2.4mm; espacio entre secciones = 0.3mm; resolución en plano = 1mm²; b = 1000 s/mm²; número de direcciones de gradiente = 15. La duración total de la adquisición fue de 30 minutos aproximadamente, incluyendo la adquisición de imágenes estructurales (no empleadas aquí).

Procesamiento de las imágenes

Fase de pre-procesamiento

Se reproduce un esquema del método aplicado en la Figura 29. El primer paso consistió en convertir las imágenes en formato DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*), tal y como son producidas por el escáner, a formato NIfTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*). Esta operación se llevó a cabo mediante el software 'dcm2nii', parte de MRICroN (Chris Rorden, 2007). Básicamente, las imágenes se proporcionan en secciones o matrices bidimensionales que deben ser concatenadas para

formar una matriz tridimensional (el volumen) que será manipulada en los pasos siguientes. En este proceso se procede también a eliminar la información personal contenida en la imagen DICOM y se asigna un código a cada participante, de manera que el resto del proceso sea ciego a la identidad de los participantes. Ese mismo código se utiliza para identificar a cada individuo en la base de datos cognitiva y permitir el emparejamiento imagen-puntuación.

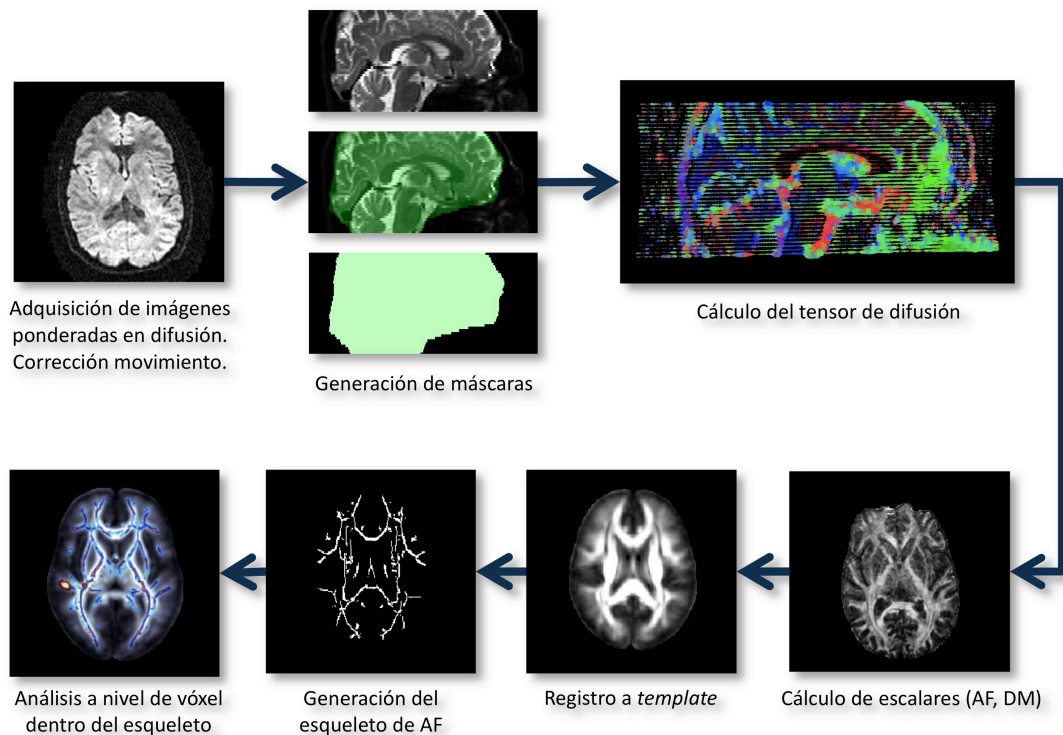


FIGURA 29. Esquema del procesamiento de las imágenes de difusión.

Una vez obtenidas las imágenes ponderadas en difusión en formato NIfTI, se llevó a cabo un control de calidad mediante inspección visual con el objetivo de detectar posibles artefactos. Estos se detectaron en un total de 12 participantes (Figura 30), que fueron eliminados de cara a los análisis.

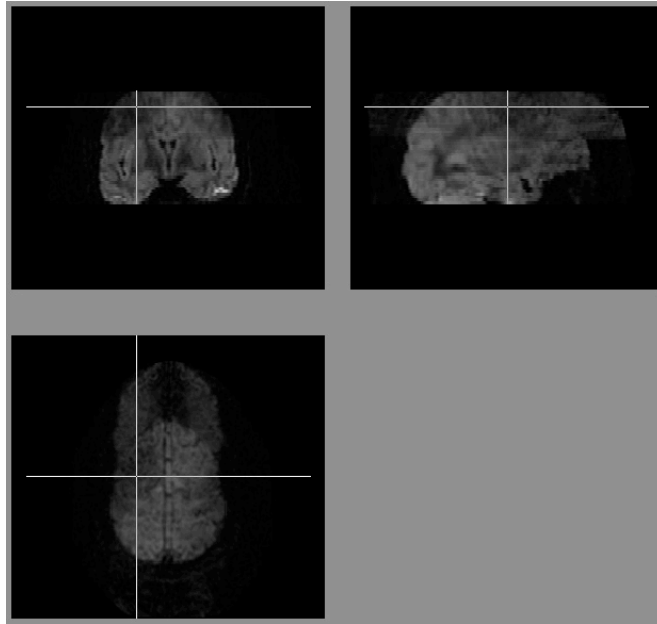


FIGURA 30. Ejemplo de artefacto en una de las imágenes ponderadas por difusión.

Puesto que la adquisición de las imágenes exige que el participante se mantenga en el interior del escáner durante un largo período de tiempo, es frecuente que se produzcan ligeros cambios en la posición de la cabeza. Estos movimientos deben corregirse antes de calcular el tensor de difusión, ya que se asume que se están combinando distintas medidas de difusión para el mismo vóxel, condición que no se cumpliría en presencia de cambios de postura. Para corregir estos posibles movimientos, las imágenes de difusión se registraron intra-sujeto a la imagen B0 (no ponderada en difusión) mediante el programa FLIRT (Jenkinson y Smith, 2001; Jenkinson, Bannister, Brady y Smith, 2002), que aplica una transformación afín (lineal) basada en la función de información mutua. Esta transformación tiene también la intención de corregir el impacto de las corrientes de Foucault (*eddy currents*), que se producen a consecuencia de los cambios en los gradientes aplicados; estos cambios rápidos interactúan con las estructuras conductoras del escáner, incluyendo las mismas bobinas de gradiente, lo que produce corrientes en forma de remolino que se dan en las superficies de esos conductores. Estas corrientes provocan perturbaciones que desembocan en artefactos en la imagen final. Aunque los propios escáneres incluyen mecanismos para reducir la aparición de las corrientes de Foucault, es práctica habitual aplicar esta transformación de manera preventiva. El efecto del movimiento suele ser de cuerpo rígido (rotaciones y traslaciones), mientras que el efecto de las corrientes de Foucault se suele considerar un efecto más general, pero también dentro de las transformaciones lineales (Smith y cols.,

2006).

El paso siguiente consistió en calcular el tensor de difusión y las imágenes de escalares: anisotropía fraccional y difusividad media, axial y radial. Para limitar el cálculo del tensor al interior del cerebro, se procedió a elaborar 'máscaras' cerebrales para cada participante: imágenes binarias cuyo valor es 1 para la zona de interés y 0 para el resto. Las máscaras se crearon semi-automáticamente; una primera versión, bastante conservadora, se elaboró automáticamente mediante el programa BET (Smith, 2002), y las imágenes resultantes se corrigieron manualmente para garantizar la no inclusión de tejidos o estructuras sin interés para los análisis. Finalmente, se calculó el tensor de difusión en cada vóxel mediante un ajuste de mínimos cuadrados a los valores de difusión, implementado en el módulo DTIFIT (FMRIB's Diffusion Toolbox, parte de FSL). A partir del tensor de difusión se obtuvieron los autovalores correspondientes, y esta información se condensó en los correspondientes índices escalares (Basser y cols., 1994; Pierpaoli y Basser, 1996).

Aplicación de TBSS (Tract-based spatial statistics)

El procesamiento siguiente tuvo lugar sobre las imágenes de anisotropía fraccional. En primer lugar, las imágenes de AF deben ser trasladadas a un espacio común. Para ello se aplicó el registro no lineal tal y como está implementado en el algoritmo FNIRT (*FMRIB's Non-linear Image Registration Tool*; Andersson, Smith y Jenkinson, 2008). Este algoritmo sigue una estructura piramidal, es decir, primero crea una versión de baja resolución de la imagen y se calculan los campos de deformación con respecto a la imagen de referencia; de esta manera, se comienza registrando las estructuras más notables. A continuación, una vez se alcanza la convergencia, se aumenta ligeramente la resolución y se repite el proceso, y así sucesivamente hasta que se alcanza la resolución necesaria y un nivel de regularización (es decir, el umbral de 'lo razonable' que se fija para la deformación) adecuado.

La imagen de referencia seleccionada, tras un proceso de pruebas, fue la "FMRIB58-FA" (Figura 31). Se trata de una imagen promedio de alta resolución creada a partir de

58 imágenes de AF de alta calidad procedentes de una muestra de hombres y mujeres de entre 20 y 50 años. El espacio de coordenadas de esta imagen se corresponde con el espacio ICBM152 (MNI), avalado por el *International Consortium for Brain Mapping* y probablemente el espacio estandarizado más frecuentemente utilizado en la actualidad (junto con el espacio Talairach). El motivo de mayor peso para seleccionar este *template* es que los parámetros del algoritmo FNIRT están optimizados para registros a esta imagen, derivando en deformaciones de mayor calidad frente a las que se obtuvieron en primeros tanteos empleando imágenes promedio basadas en nuestra propia muestra.

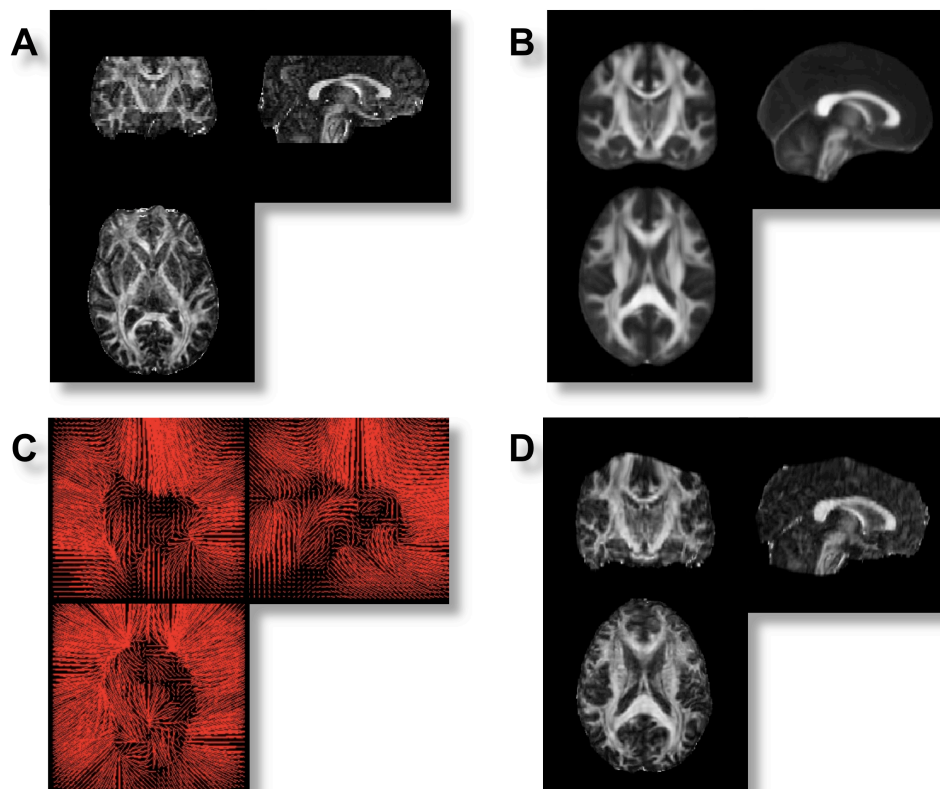


FIGURA 31. Ejemplo de registro no lineal. A: imagen original de anisotropía para un participante. Nótese que la imagen está "recortada" en las zonas superior e inferior. B: *Template* de anisotropía fraccional. C: Representación bidimensional del campo de deformación tridimensional aplicado a A para corresponderse con B. D: resultado del registro no lineal. Véase que el proceso de registro origina que ciertas áreas superiores se deformen de forma incoherente en términos anatómicos, debido a la adquisición parcial de las imágenes de difusión.

Un punto delicado de esta fase tiene que ver con la diferencia en cantidad de cerebro capturada en nuestras imágenes en comparación con la imagen de referencia. La

FMRI58-FA es una imagen que incluye el cerebro al completo, mientras que, en nuestro caso, la porción superior del encéfalo no fue capturada durante la adquisición. Adquirir una sección parcial de la cabeza es una práctica habitual dirigida a conseguir una adquisición más rápida y que permitiera la captura de otras modalidades de imagen en la misma sesión. El algoritmo de registro, sin embargo, no entenderá esta diferencia entre nuestras imágenes y la referencia y, por tanto, generará errores de registro en esas áreas. Una inspección visual del resultado del registro confirmó estas sospechas (Figura 31). No obstante, este asunto no parece suponer un problema crítico de cara a los análisis por dos motivos fundamentales: primero, la zona deformada no es de interés, observando un ajuste excelente en los tractos y estructuras principales (por ejemplo, en el cuerpo calloso); y segundo, el paso siguiente del protocolo se encargará de eliminar aquellas regiones no comunes a todos los cerebros de los participantes, recortando esas deformaciones y evitando que esas áreas aparezcan en el esqueleto (Figura 32). Aun así, será necesaria una especial cautela en caso de obtener resultados significativos en los límites superior e inferior de la imagen.

Tras el registro a espacio estándar, se aplicó el algoritmo de creación del 'esqueleto' de anisotropía (TBSS; Smith y cols., 2006). El objetivo de este proceso es generar una imagen que incluya únicamente los tractos que son comunes a todos los individuos. El esqueleto se genera a partir de la imagen de anisotropía promedio de toda la muestra.

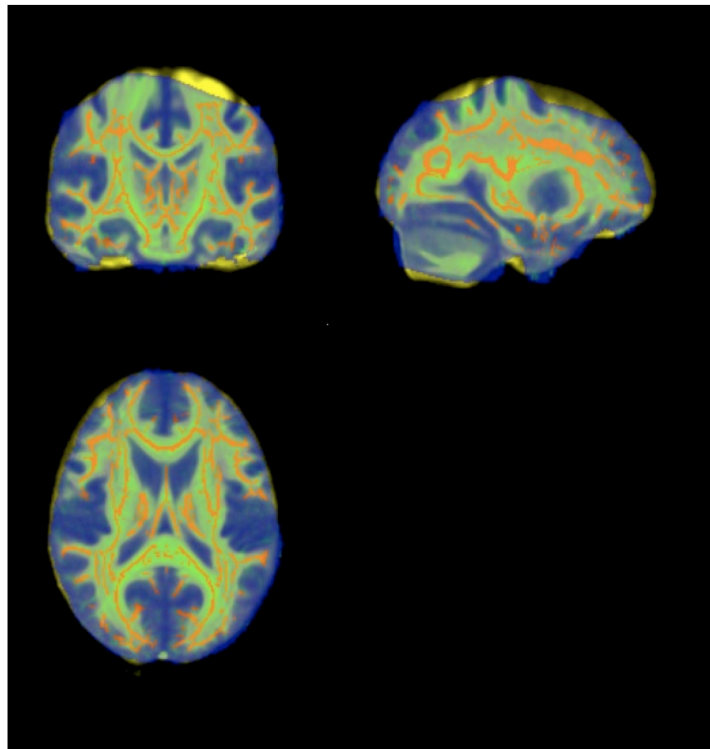


FIGURA 32. El mismo participante de la figura 35 (azul) superpuesto en el *template* de anisotropía fraccional (amarillo, al fondo). Las zonas verdes son aquellas que muestran una buena correspondencia anatómica. En naranja aparece superpuesto el esqueleto de anisotropía, mostrando que las zonas con incoherencias en el registro han sido ignoradas.

Este algoritmo actúa en dos fases fundamentales: primero encuentra, para cada vóxel de la imagen promedio, la dirección perpendicular a los tractos de la materia blanca; segundo, se lleva a cabo una búsqueda a lo largo de esas direcciones para encontrar el centro de los tractos (Figura 33). Para explicar la primera fase se puede decir que el algoritmo crea pequeños cubos (conjuntos de $3 \times 3 \times 3$ vóxeles) alrededor de cada vóxel y evalúa la intensidad de gris en ese punto (el centro del cubo) con respecto a la intensidad de los vóxeles vecinos; la dirección perpendicular al tracto en ese vóxel será dada por el vector cuyo origen es el mencionado vóxel y su punto extremo, la región del cubo de mayor intensidad. Recuérdese que las imágenes de anisotropía tienen un rango de intensidad entre 0 (negro) y 1 (blanco), y las zonas más intensas son los tractos, así que es posible estimar los centros de los tractos mediante la definición de las zonas de mayor intensidad de la imagen.

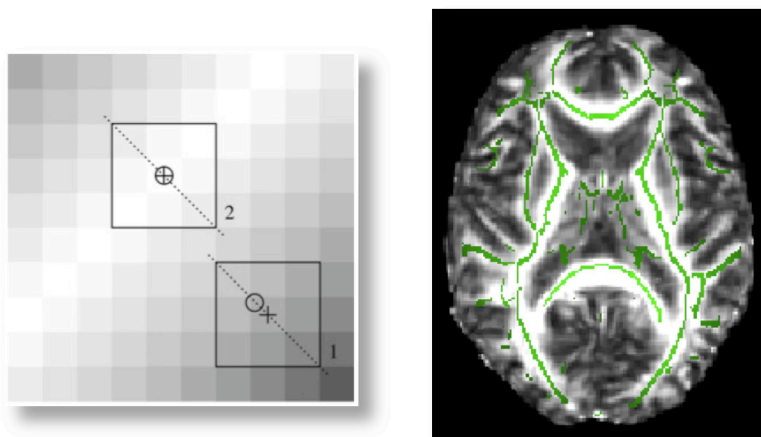


FIGURA 33. El algoritmo TBSS efectúa una búsqueda en cada vóxel de la imagen (izquierda), fijando a éste como el centro de un cubo (en el ejemplo bidimensional, un cuadrado de 3 x 3 vóxeles). A continuación, el algoritmo evalúa las intensidades de esos vóxeles y calcula el centro de gravedad de la región. La dirección (perpendicular) en la que se encuentra el tracto es aquella indicada por el segmento que une el centro del cuadrado con su centro de gravedad. En la imagen, el cuadrado 1 presenta distintos centros, mientras que el cuadrado 2 presenta centros idénticos, lo que quiere decir que la búsqueda ha finalizado. A la derecha, representación del esqueleto de anisotropía (verde) superpuesto en una imagen de anisotropía. Adaptado de Smith y cols. (2006).

Una vez estimadas las direcciones perpendiculares a los tractos en cada punto, el algoritmo se sitúa de nuevo en cada vóxel de la imagen e inicia una búsqueda a lo largo de esas direcciones, comparando la intensidad de cada vóxel con la del anterior y la del siguiente. Cuando la intensidad del vóxel es mayor que la de los dos colindantes, se etiqueta como 'centro del tracto'. Por último, de los vóxeles seleccionados como parte del esqueleto se eliminan aquellos que se encuentran por debajo de un umbral determinado de AF, generalmente 0.2 o 0.3. A esta operación se le denomina 'umbralización', y su efecto es excluir los límites de los tractos, ya cercanos a la materia gris, o pequeños tractos donde el registro es poco efectivo o fiable.

Una vez creado el esqueleto de anisotropía, debe aplicarse a cada imagen individual para obtener sus valores específicos de AF dentro del mismo. Una aplicación directa no es posible, ya que éste se ha creado sobre una imagen promedio, por lo que cabe esperar que su solapamiento sobre las imágenes individuales no sea perfecto. Si se capturaran los vóxeles que se sitúan exactamente debajo del esqueleto no se tendría la certeza de estar capturando los vóxeles de mayor intensidad, ya que esa condición se cumple para

la imagen de AF promedio, pero no para todos y cada uno de los individuos. Para solventar este problema, se 'proyecta' la anisotropía de cada individuo en el esqueleto (Figura 34). En este proceso, el algoritmo hace uso de las direcciones perpendiculares calculadas en la fase anterior y busca, para cada imagen AF y en los vóxeles más cercanos a los tractos, los puntos de mayor intensidad. Cuando los encuentra, asigna esos valores al esqueleto. Ese patrón de asignaciones se guarda para ser posteriormente aplicado a otras modalidades de imagen (difusividad media, axial y radial, en nuestro caso). De esta manera se compensan las imperfecciones del registro y se eliminan los efectos de volumen parcial (siempre y cuando superen la resolución del vóxel), consiguiendo, de manera eficiente, garantizar que los análisis estadísticos tendrán lugar en un espacio comparable a través de la muestra.

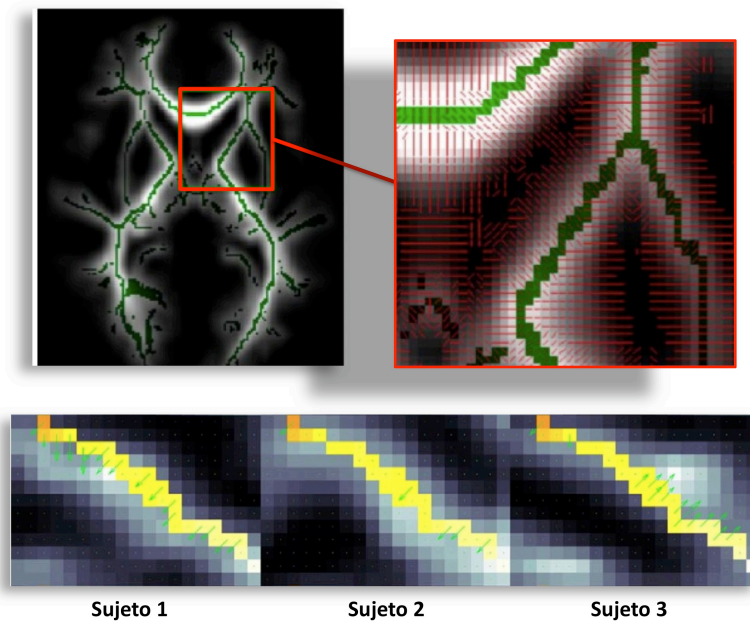


FIGURA 34. Fila superior: mapa de direcciones perpendiculares a los tractos, generadas mediante TBSS. Fila inferior: la misma región del esqueleto de anisotropía aparece superpuesta en distintas imágenes de anisotropía, correspondientes a distintos individuos. La fase de proyección de TBSS se encarga de corregir fallos en el registro sustituyendo el valor de cada vóxel del tracto por el del vóxel vecino de mayor intensidad. Las flechas verdes indican las zonas de las que se adquieren los valores de anisotropía que conformarán finalmente el esqueleto.

Análisis estadísticos

Los análisis observaron la relación entre TR y DTTR promedio y los indicadores de integridad. Es práctica habitual incluir como covariables las edad y el sexo, motivo por el que la relación de los indicadores de integridad con estas dos variables se inspeccionó también. Por último, se valoró la relación de la integridad de la materia blanca con las medidas relativas a las tareas específicas.

Para analizar estadísticamente la relación entre las medidas de TR y los indicadores de integridad de la materia blanca, se ha aplicado el método TFCE (*threshold-free cluster enhancement*, Smith y Nichols, 2009; implementado en FSL). Este método es una variante de la inferencia a nivel de *cluster*, y ha demostrado ser más robusto y estable a la hora de detectar un amplio abanico de señales 'reales' (simuladas) que los métodos tradicionales basados en *clusters* y en vóxeles, así como bajo distintas condiciones de SNR (*signal to noise ratio*). En esencia, TFCE convierte un mapa estadístico en una nueva imagen en la que el valor asignado a cada vóxel representa el grado en el que dicho vóxel forma parte de uno o más *clusters*. En la práctica, el algoritmo encuentra todos los *clusters* posibles entre un número muy elevado de umbrales de formación de *clusters*, y en cada paso (cada vez que fija un umbral y encuentra su *cluster* correspondiente) asigna a cada vóxel de la imagen una 'puntuación' que refleja en qué medida ese vóxel está presente en el *cluster* y con qué intensidad. Esas puntuaciones se suman, resultando en una puntuación agregada que refleja el grado de *soporte espacial* de ese vóxel. En definitiva, TFCE busca resaltar regiones de señal que muestran contigüidad espacial sin tener que fijar a priori un umbral a partir del cual generar los *clusters*.

Puesto que TFCE no genera estadísticos de distribución conocida, fue necesario crear mapas de p-valores corregidos mediante la aplicación de permutaciones. Para cada permutación, se calcula la máxima puntuación TFCE de la imagen y este dato se utiliza para generar la distribución nula. Una vez conocida la distribución es posible calcular el p-valor corregido por FWE para cada vóxel (en función de la posición que su puntuación TFCE ocupa en la distribución) y aplicar el umbral deseado para encontrar las regiones que sobreviven a la corrección por comparaciones múltiples a ese umbral

determinado. En nuestro caso, empleamos umbrales de 0.05 y 0.1, ambos estándares en el campo de la neuroimagen.

A partir de los mapas corregidos de p-valores se detectaron los vóxeles de mayor significación y se observó gráficamente la relación entre las variables de interés en esos puntos específicos.

Por último, se ha llevado a cabo un análisis ROI basado en atlas probabilísticos de tractos de materia blanca. Se ha empleado el atlas tractográfico JHU (Laboratory of Brain Anatomical MRI, Johns Hopkins University; Figura 35). Este atlas consiste en una imagen en espacio MNI donde a cada tracto reproducido (un total de 20) se le ha asignado una etiqueta o intensidad determinada. Existen diferentes versiones de cada tracto en función de la probabilidad de encontrar dicho tracto en la muestra original en la que fueron reproducidos. Puesto que nuestras imágenes se encuentran también en espacio MNI, es posible encontrar la intersección entre el esqueleto de anisotropía generado y las máscaras de tractos obtenidas a partir del atlas JHU. A continuación, se calcula el promedio de anisotropía fraccional en el interior del segmento de esqueleto correspondiente a ese tracto y se utiliza como variable predictora respecto a las medidas de eficiencia y velocidad de procesamiento.

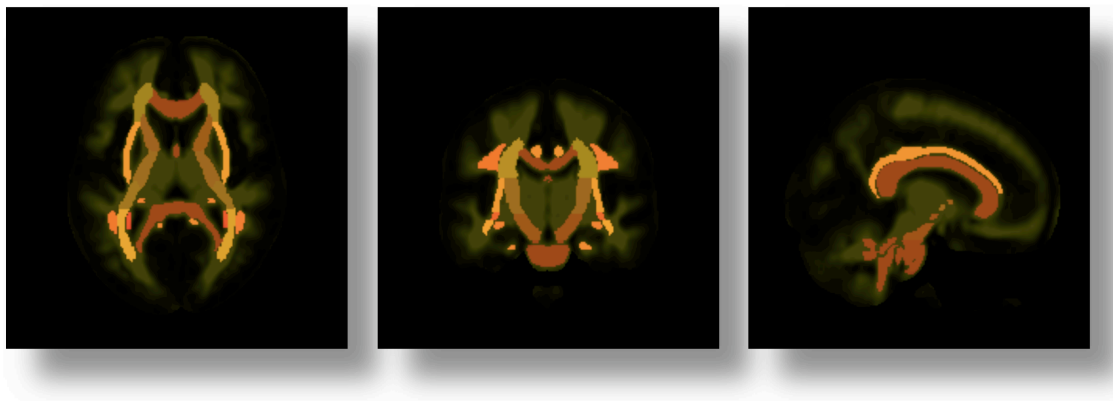


FIGURA 35. Visualización del atlas probabilístico de tractografía JHU (Johns Hopkins University; distribuido en el paquete FSL). En diferentes tonalidades de naranjas se visualizan regiones de interés que delimitan los principales tractos de la materia blanca.

2. RESULTADOS

Modelo de medida

Para expresar la relación entre los constructos evaluados se presenta el modelo de medida (Figura 36) calculado en la muestra original sometida a la adquisición de IRM (N = 104). El ajuste de la matriz de correlaciones al modelo es adecuado. La matriz de correlaciones para la muestra final (N = 83), incluyendo también DTTR, puede consultarse en la Tabla 1.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. g		.817**	.735**	.697**	-.307**	-.420**	.369**	.466**	-.170
2. Gf			.476**	.349**	-.215	-.373**	.354**	.438**	-.087
3. Gc				.203	-.207	-.256*	.268*	.325**	-.206
4. Gv					-.267*	-.312**	.207	.283**	-.095
5. TR						.741**	-.126	-.196	.540**
6. DTRT							-.249*	-.429**	.385**
7. MT								.483**	-.185
8. Updating									-.344**
9. CA									

TABLA 1. Matriz de correlaciones para las variables cognitivas. ** $p < 0.01$. * $p < 0.05$.

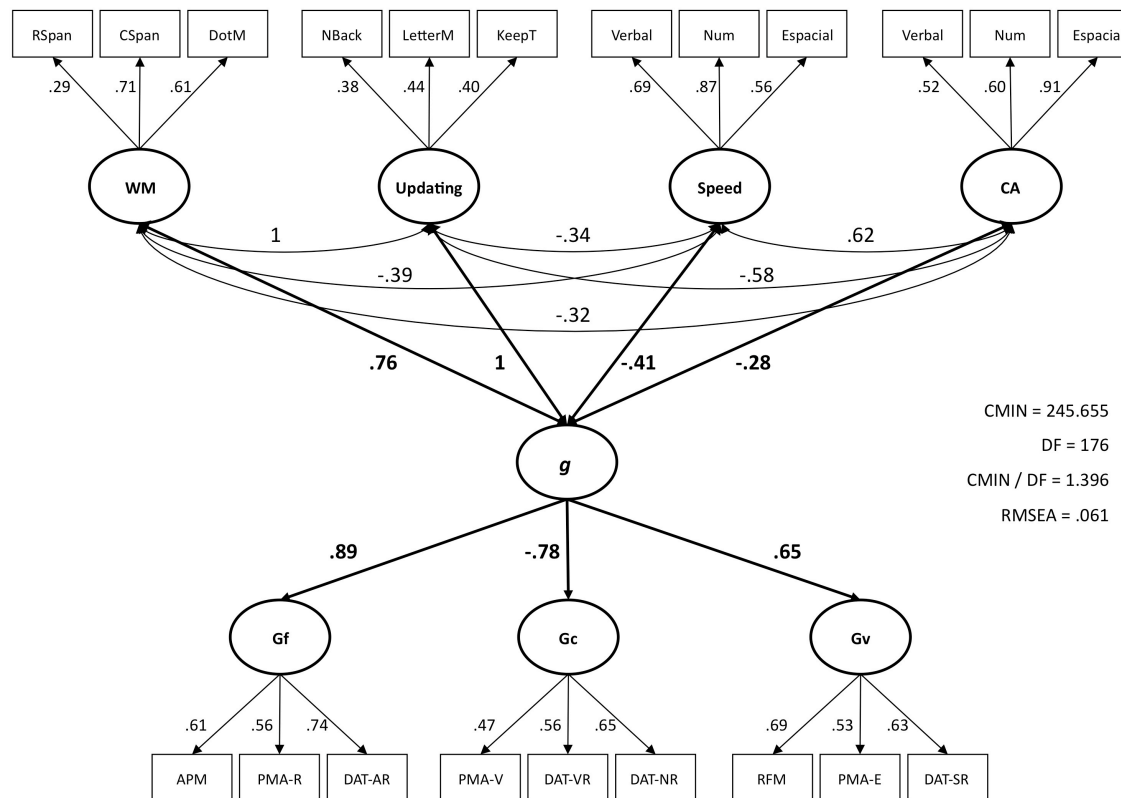


FIGURA 36. Modelo de medida.

Estadísticos descriptivos para las variables cronométricas

Los estadísticos descriptivos para la edad, los tiempos de reacción promedio (TR) para cada tarea y la variabilidad intra-individual de los tiempos de reacción (DTTR) se presentan en la Tabla 2. Los datos han sido previamente depurados tal y como se explicó anteriormente. En la Figura 37 se pueden inspeccionar los histogramas correspondientes a cada variable de procesamiento, con la curva normal solapada.

La Tabla 2 incluye también la matriz de correlaciones, en la que se aprecia una fuerte relación tanto entre las medidas de TR como de variabilidad. Estas variables no correlacionan significativamente con la edad. Por último, de manera exploratoria, se ha calculado si existen diferencias de sexo en las variables investigadas. El estadístico F, calculado mediante ANOVA para cada variable (con sexo como factor), se presenta

también en la Tabla 2. No se encontraron diferencias significativas, a excepción de la variable edad, que fue significativamente mayor en los hombres ($p < .05$).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. TR V		.636**	.495**	.812**	.780**	.493**	.289**	.664**	-0.113
2. TR N			.689**	.891**	.386**	.655**	.363**	.587**	-0.078
3. TR E				.871**	.312**	.532**	.700**	.651**	-0.113
4. TR total					.562**	.648**	.547**	.741**	-0.12
5. SD V						.572**	.295**	.795**	-0.125
6. SD N							.437**	.838**	-0.095
7. SD E								.734**	-0.135
8. SD total									-0.151
9. edad									
Media	619.01	840.21	633.46	697.56	181.93	274.39	172.61	209.64	19.71
DT	155.88	189.49	146.77	140.77	76.78	74.11	69.39	58.12	1.67
ANOVA F	1.105	1.153	0.019	0.020	2.303	2.862	1.484	0.180	4.590*

TABLA 2. Estadísticos descriptivos y matriz de correlaciones para las medidas de velocidad y eficiencia. Se incluye la edad. Las diferencias de sexo en cada variable se han contrastado mediante ANOVA.

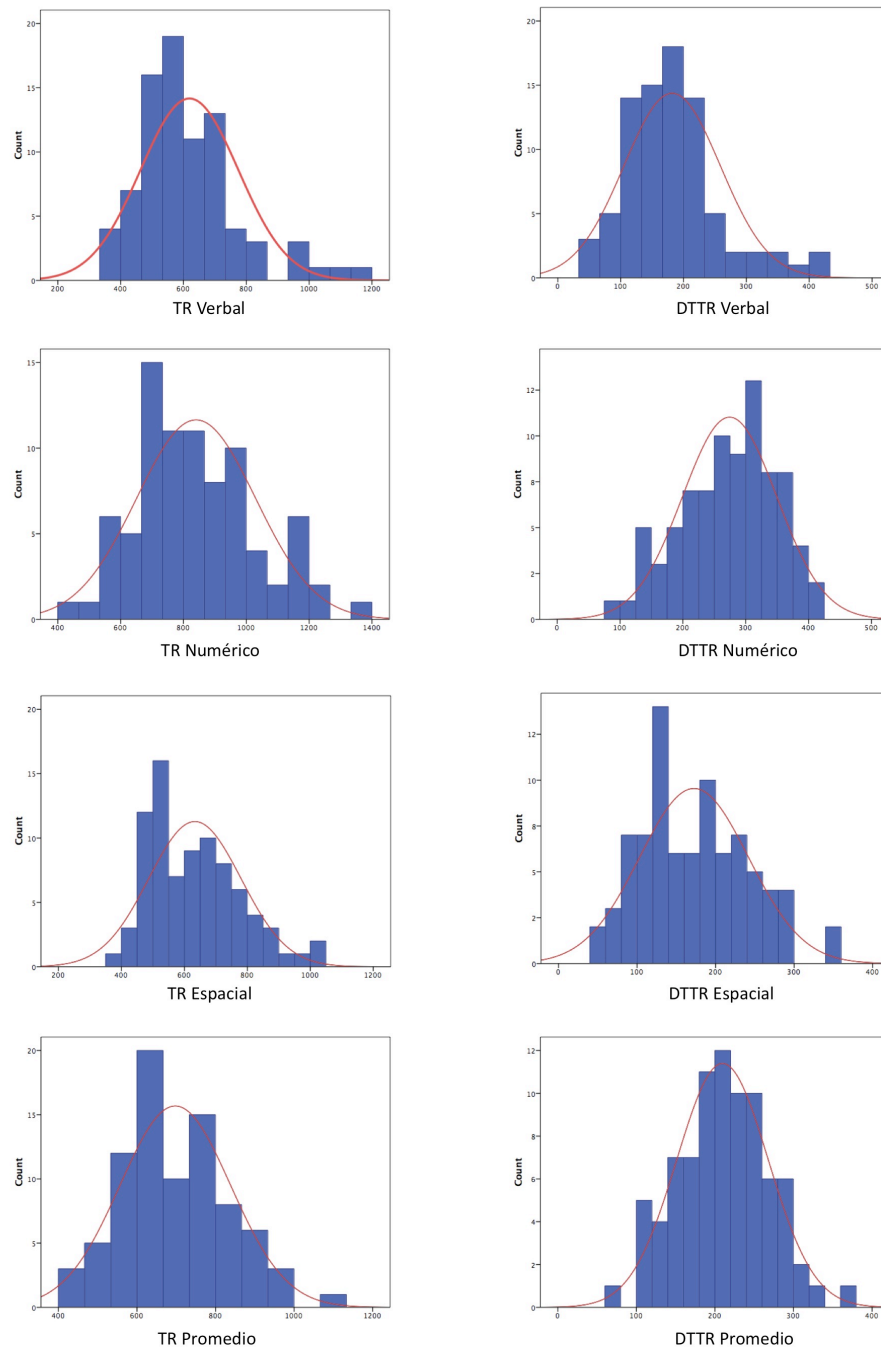


FIGURA 37. Histogramas para las medidas de TR y DTTR.

Sexo, edad e integridad de la materia blanca

En primer lugar se inspeccionó la relación entre edad e integridad de la materia blanca, así como las diferencias de sexo regionales en IMB, ya que estas dos variables suelen mostrar correlatos neuroanatómicos y es práctica habitual incluirlas como covariables en los análisis de variables cognitivas.

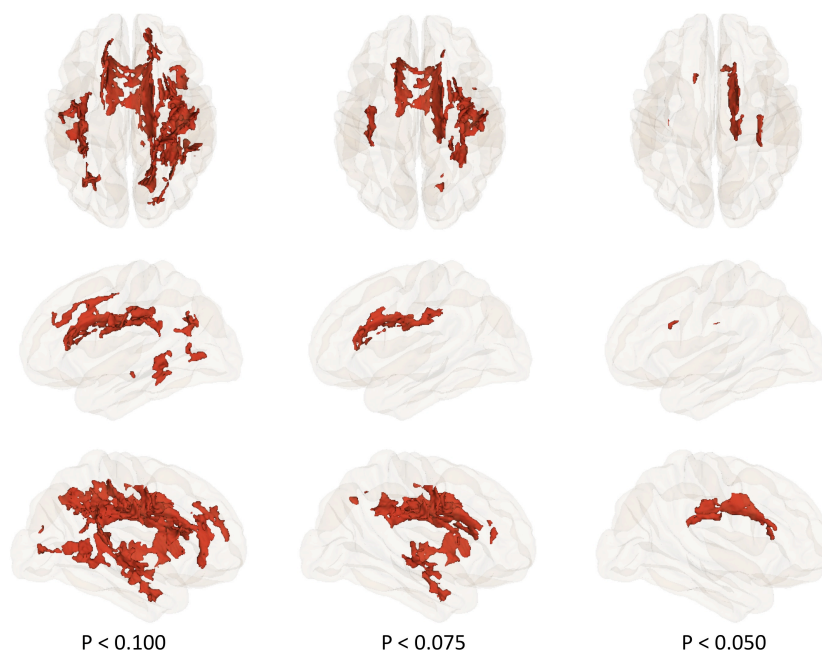


FIGURA 38. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre edad y anisotropía fraccional. Fila superior: vista superior. Fila central: vista izquierda. Fila inferior: vista derecha.

La Figura 38 muestra los resultados que confirman una relación positiva entre la anisotropía fraccional y la edad, controlando por sexo. Para mayor información se incluyen varios niveles de significación: $P < 0.1$, $P < 0.075$ y $P < 0.05$ (corregido por FWE). Esta estrategia de visualización permite detectar regiones conceptualmente relevantes sin renunciar a la robustez de la corrección por comparaciones múltiples. Los mismos resultados, en formato bidimensional y vista axial⁸, se muestran en la Figura 39. La relación entre AF y edad fue más significativa en el hemisferio derecho (HD),

⁸ Nótese que, de aquí en adelante, las imágenes en vista axial se muestran según la convención neurológica, de manera que la izquierda de la imagen se corresponde con la izquierda del participante. Al mismo tiempo, la zona superior de la imagen representa la zona anterior (frontal) del cerebro. Las secciones axiales se corresponden con la visión superior de la representación tridimensional, y el orden de reproducción es inferior-superior a intervalos de 5 secciones.

concretamente en la corona radiata / cuerpo calloso, y en menor medida con tractos de asociación bilateralmente. A continuación se analizó la relación de las difusividades direccionales con la edad, con el fin de observar si la relación con AF pudiera estar explicada en mayor medida por DA o DR. Los resultados arrojaron una relación negativa entre la difusividad radial y la edad en amplias regiones de la materia blanca (Figuras 42 y 43), aunque se observó también una relación negativa más localizada con difusividad axial, especialmente en el tracto corticoespinal izquierdo (Figuras 40 y 41). La aplicación de umbrales de significación más restrictivos ($P < 0.015$) desveló que la relación entre difusividad radial y edad fue más intensa en conexiones de asociación del hemisferio derecho y en el fórceps menor del cuerpo calloso, siguiendo un patrón similar al mostrado por AF (ver Figura 43).

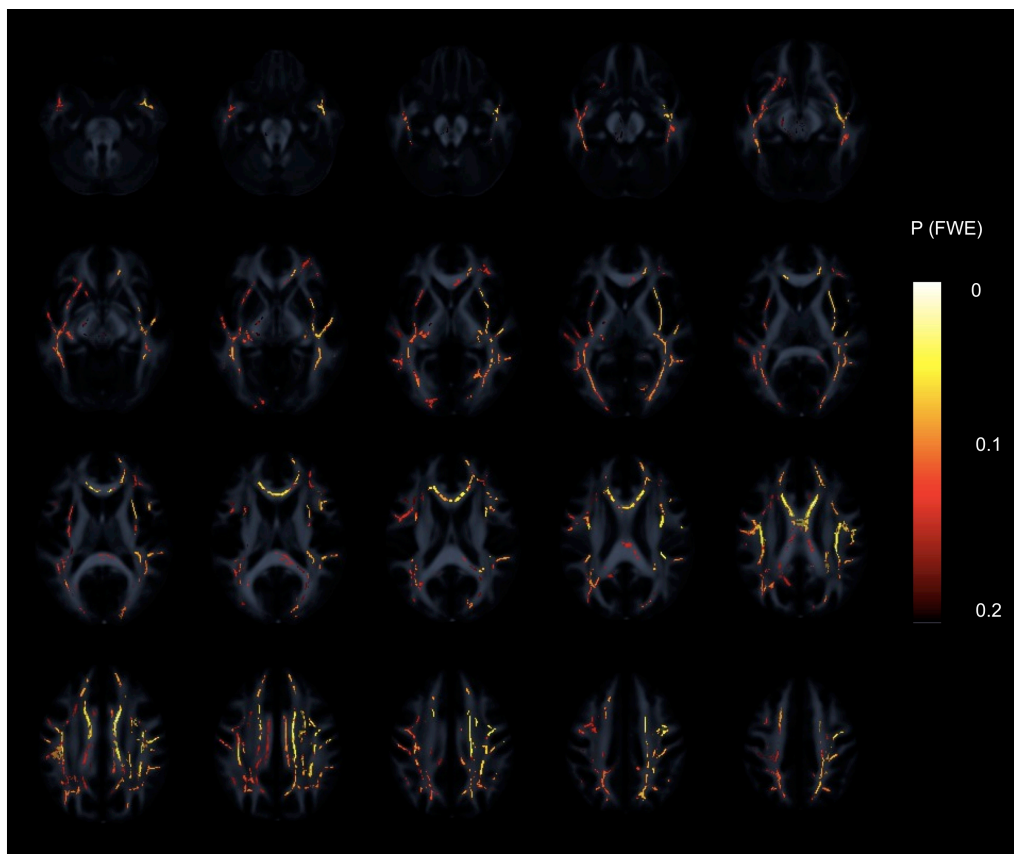


FIGURA 39. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre edad y anisotropía fraccional.

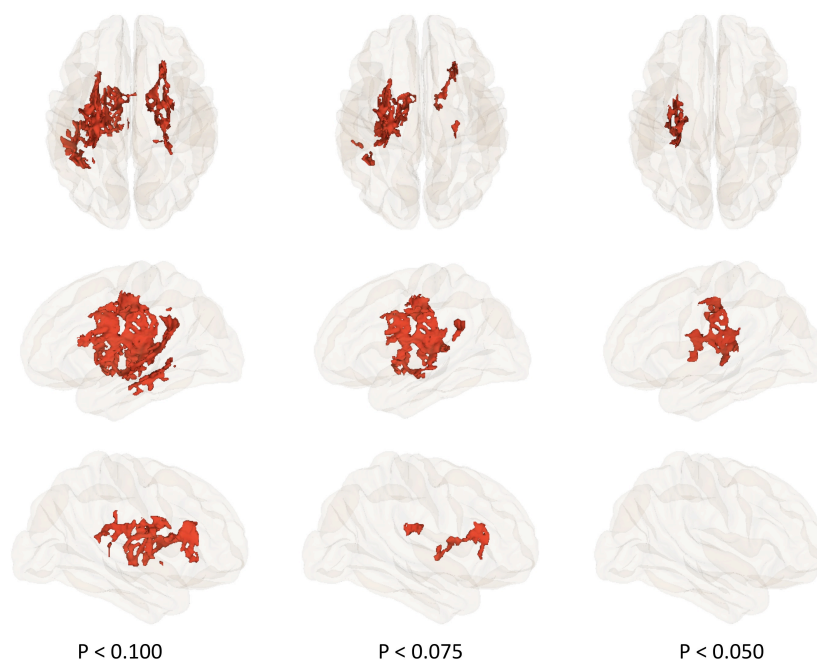


FIGURA 40. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre edad y difusividad axial. Fila superior: vista superior. Fila central: vista izquierda. Fila inferior: vista derecha.

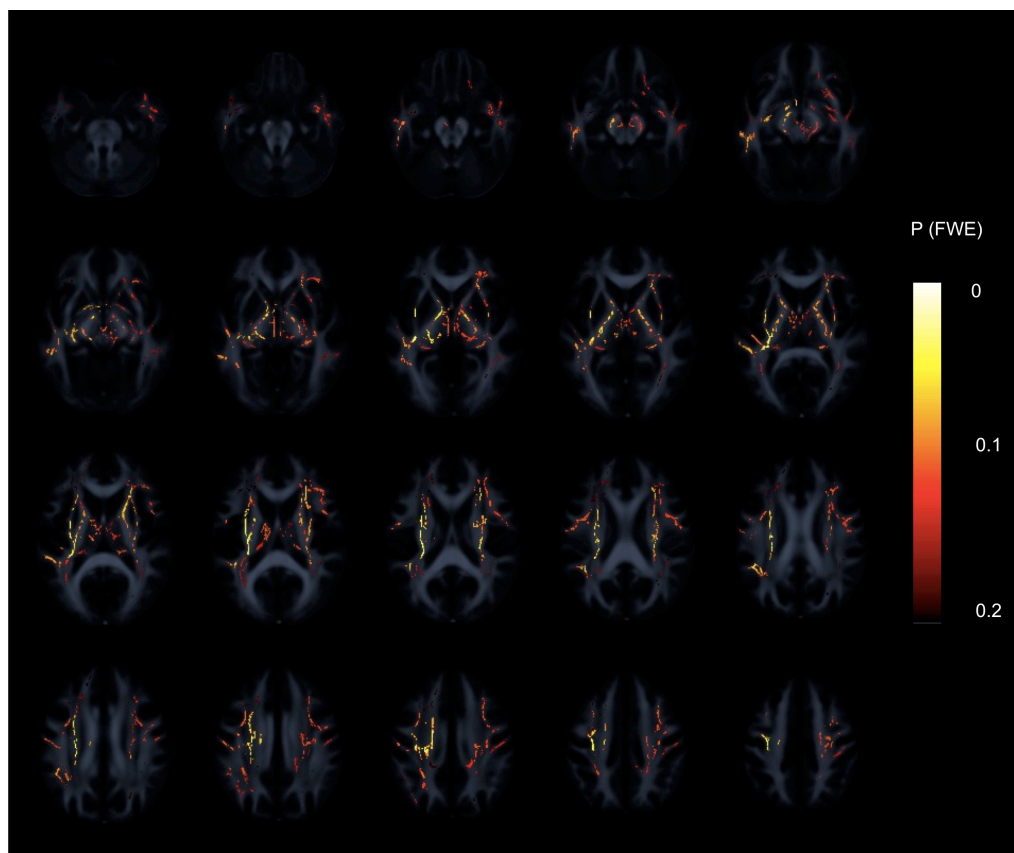


FIGURA 41. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre edad y difusividad axial.

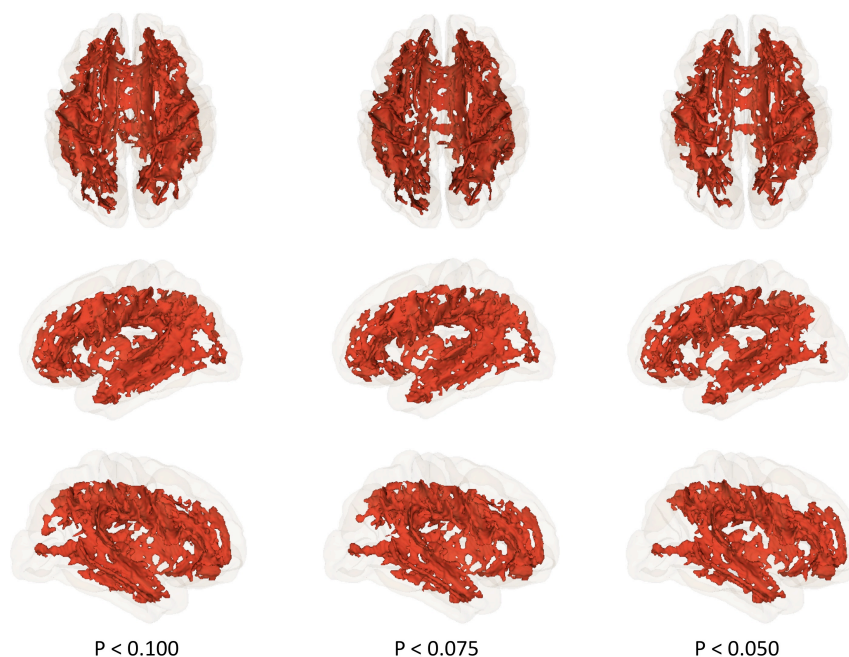


FIGURA 42. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre edad y difusividad radial. Fila superior: vista superior. Fila central: vista izquierda. Fila inferior: vista derecha.

Con respecto a la variable sexo, el contraste -controlando el efecto de la edad- derivó en una ventaja significativa de los hombres sobre las mujeres en anisotropía fraccional (Figuras 44 y 45), aunque en este caso la ventaja no se apreció en la difusividad radial, sino en DA (Figuras 46 y 47). Con respecto a AF, el efecto encontrado se concentró en regiones frontales izquierdas relacionadas con el cuerpo calloso, aunque umbrales menos restrictivos sugirieron una expansión del efecto a fibras comisurales posteriores y de asociación en el HD. Más significativo resultó el contraste sobre difusividad axial, cubriendo la mayor parte del esqueleto tal y como puede apreciarse incluso al emplear un umbral de significación más restrictivo (Figura 47); no obstante, la máxima significación se alcanzó en todas las regiones del cuerpo calloso (esplenio, genu y cuerpo).

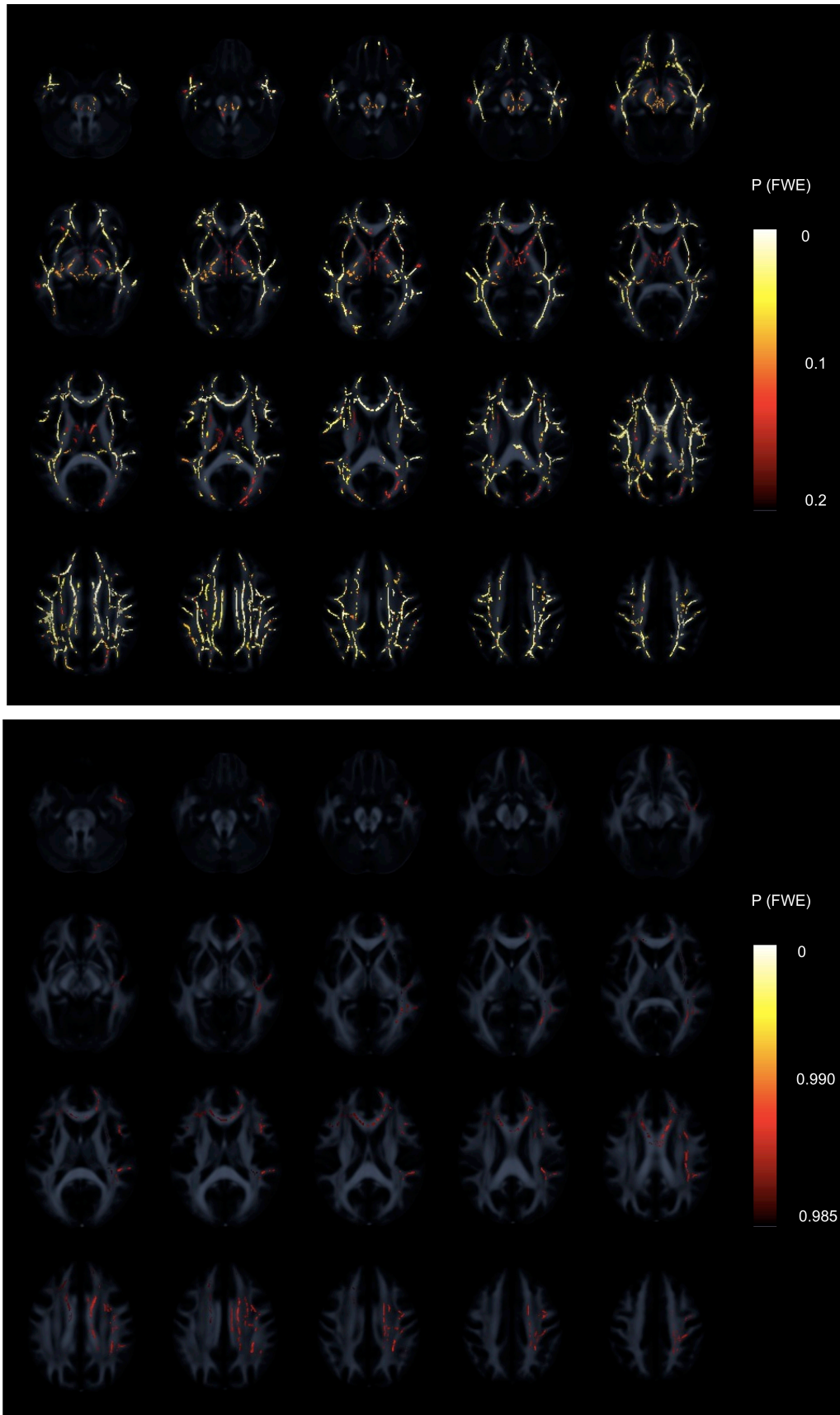


FIGURA 43. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre edad y difusividad radial. Arriba, $P < 0.2$ (FWE). Abajo, $P < 0.015$ (FWE).

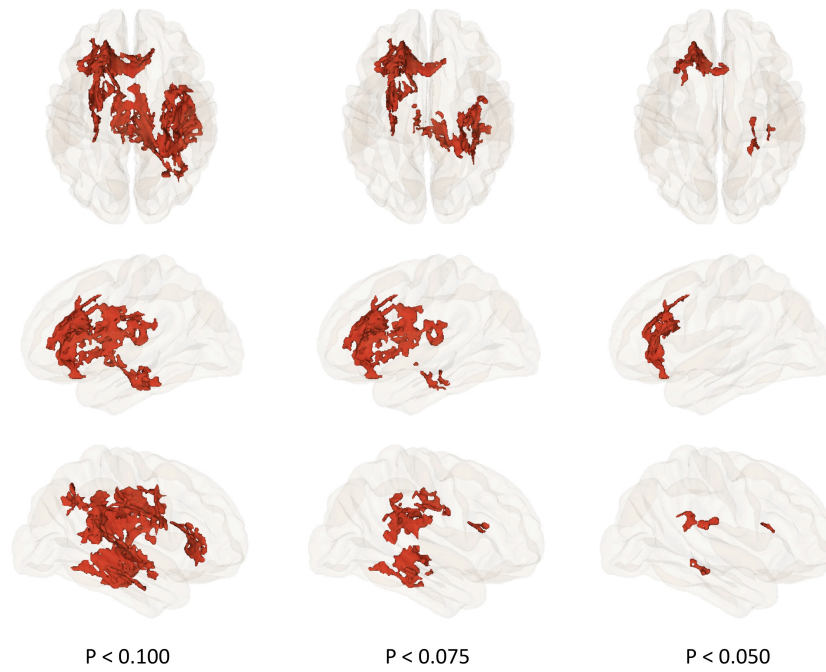


FIGURA 44. Reproducción tridimensional de los resultados significativos donde la anisotropía fraccional es mayor en hombres que en mujeres. Fila superior: vista superior. Fila central: vista izquierda. Fila inferior: vista derecha.

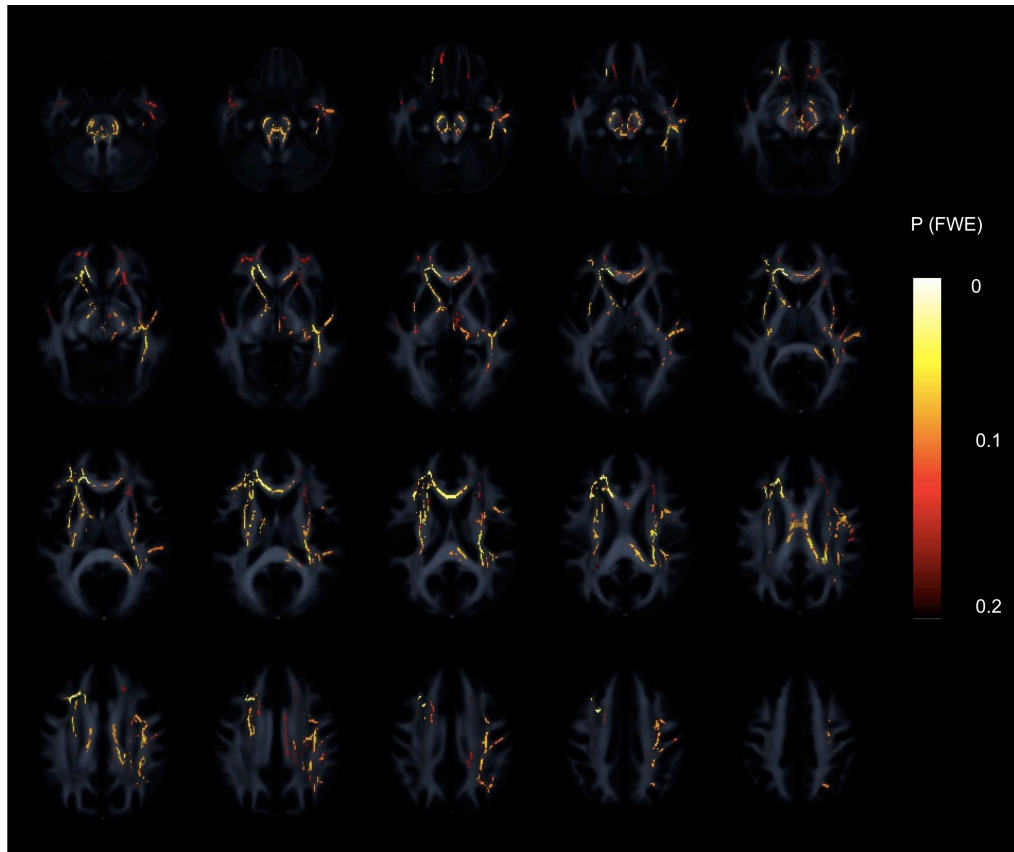


FIGURA 45. Vista axial de los resultados significativos donde la anisotropía fraccional es mayor en hombres que en mujeres.

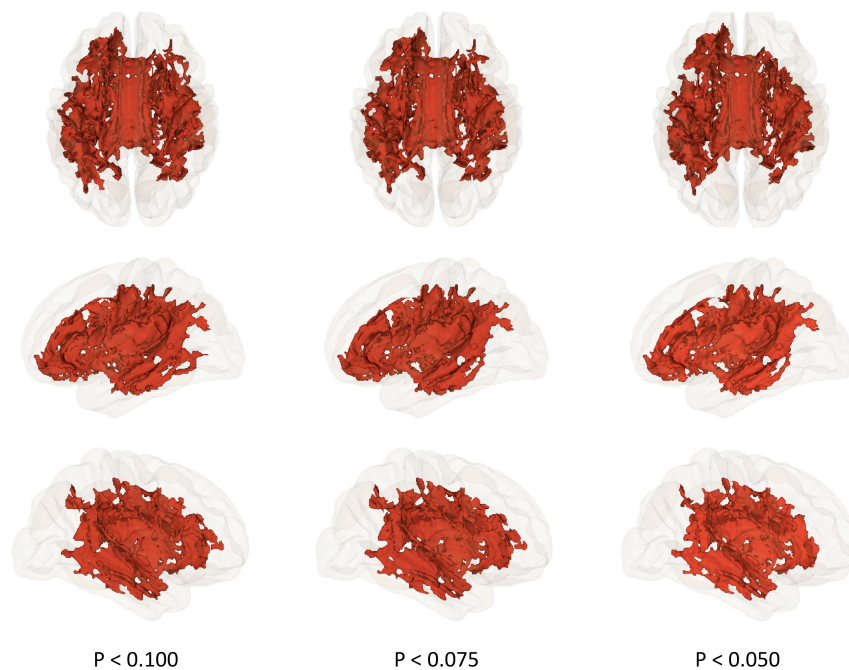


FIGURA 46. Reproducción tridimensional de los resultados significativos donde la difusividad axial es mayor en hombres que en mujeres. Fila superior: vista superior. Fila central: vista izquierda. Fila inferior: vista derecha.

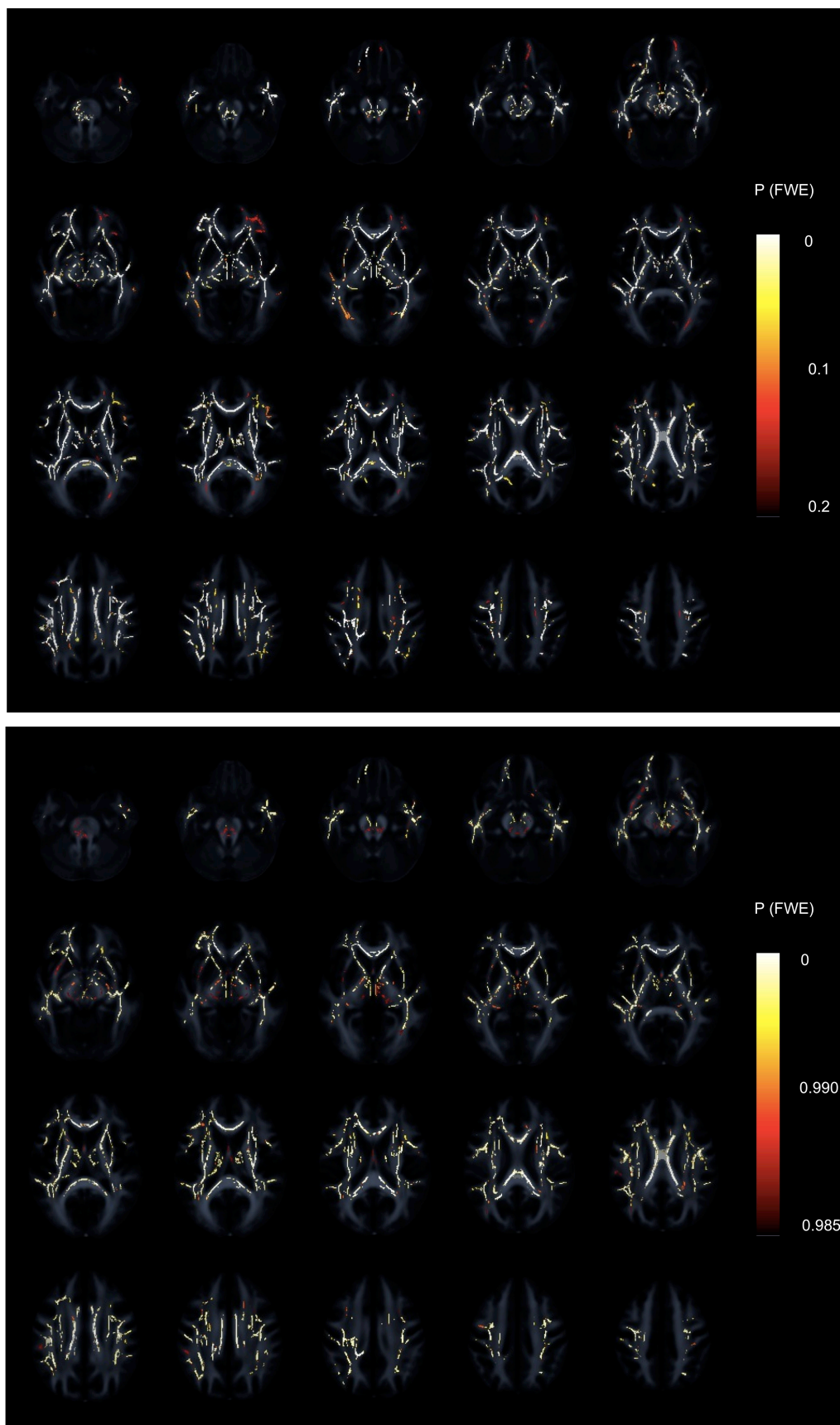


FIGURA 47. Vista axial de los resultados significativos donde la difusividad axial es mayor en hombres que en mujeres. Arriba, $P < 0.2$ (FWE). Abajo, $P < 0.015$ (FWE).

Exploración de la relación entre TR, DTTR e integridad de la materia blanca

En primer lugar, se estudió la relación entre las medidas sumario de TR, DTTR y la anisotropía a nivel de vóxel, controlando por edad y sexo. La velocidad de procesamiento (TR medio) no correlacionó significativamente con AF, tras corregir por comparaciones múltiples. Sin embargo, la eficiencia de procesamiento (DTTR medio) se relacionó significativa y negativamente con AF (Figuras 48 y 49; corregido por FWE, $P < 0.1$). Esta relación fue más intensa con difusividad radial (Figura 52 y 53) que con axial (Figura 50 y 51). Además, el solapamiento entre AF y DR fue mayor que entre AF y DA.



FIGURA 48. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR medio y anisotropía fraccional. Fila superior: vista superior. Fila central: vista izquierda. Fila inferior: vista derecha.

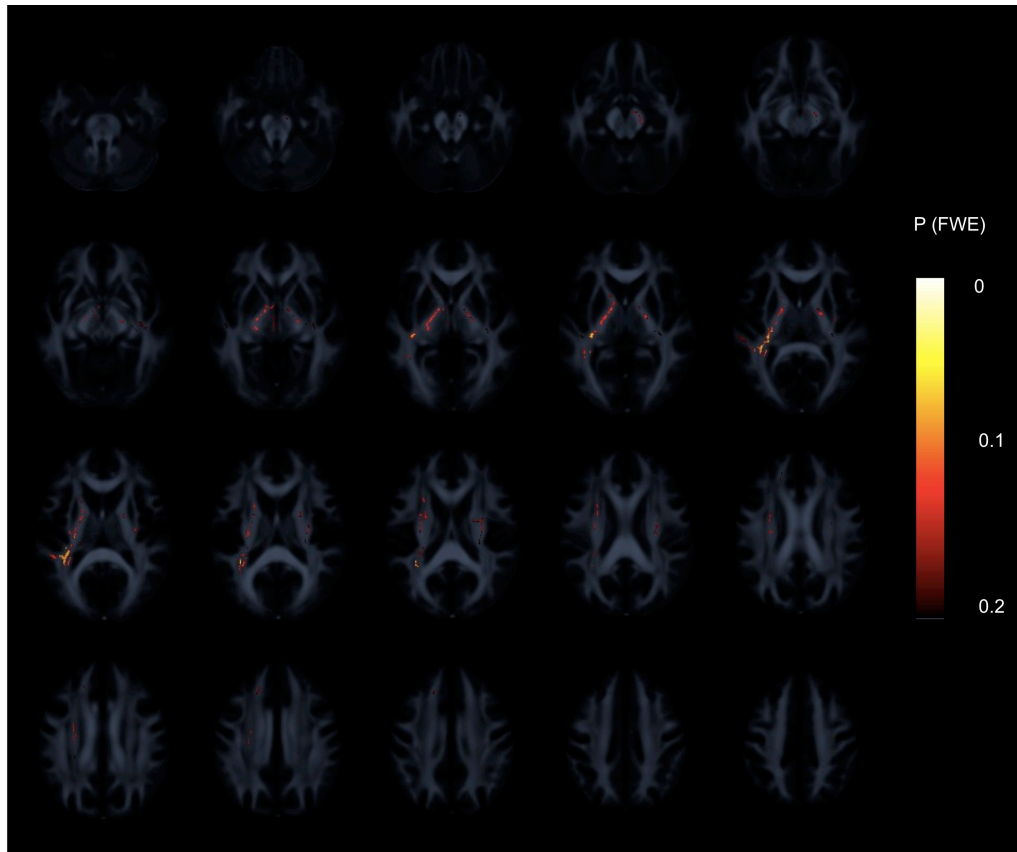


FIGURA 49. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre DTTR medio y anisotropía fraccional.

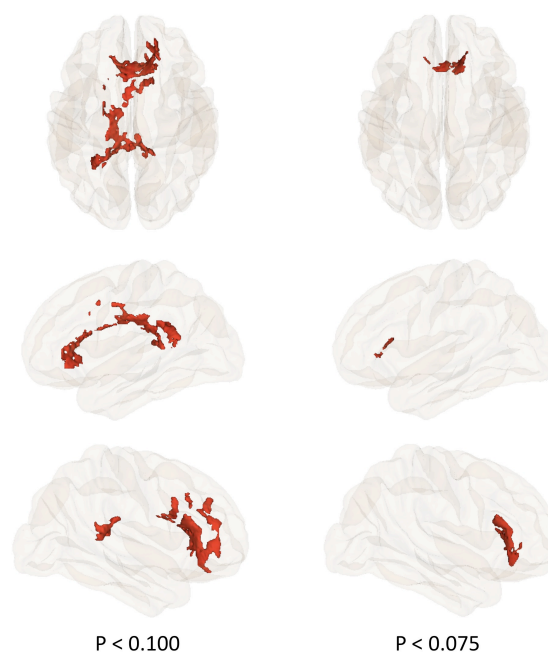


FIGURA 50. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR medio y difusividad axial. Fila superior: vista superior. Fila central: vista izquierda. Fila inferior: vista derecha.

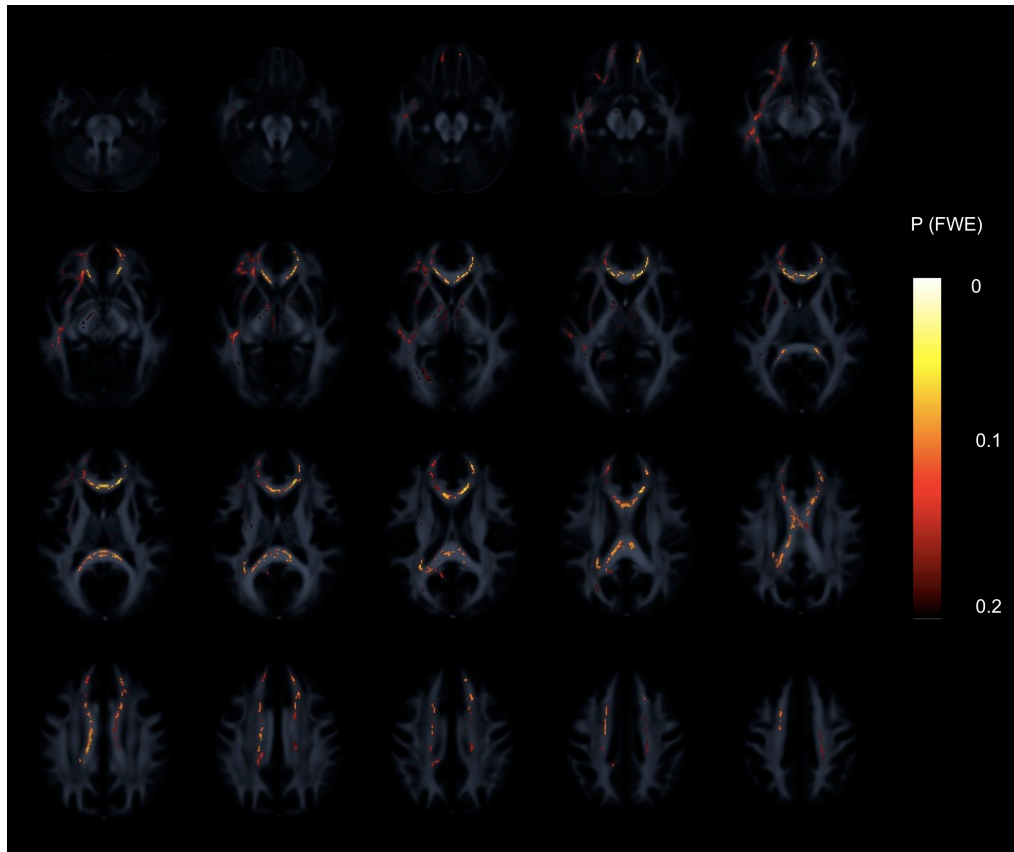


FIGURA 51. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre DTTR medio y difusividad axial.

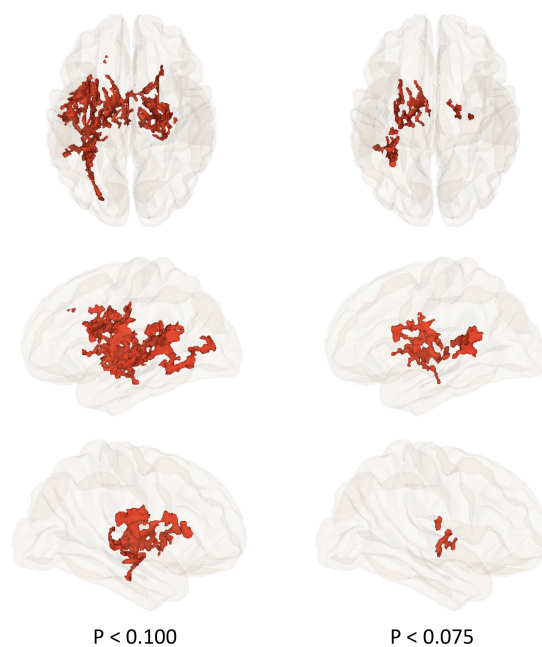


FIGURA 52. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR medio y difusividad radial. Fila superior: vista superior. Fila central: vista izquierda. Fila inferior: vista derecha.

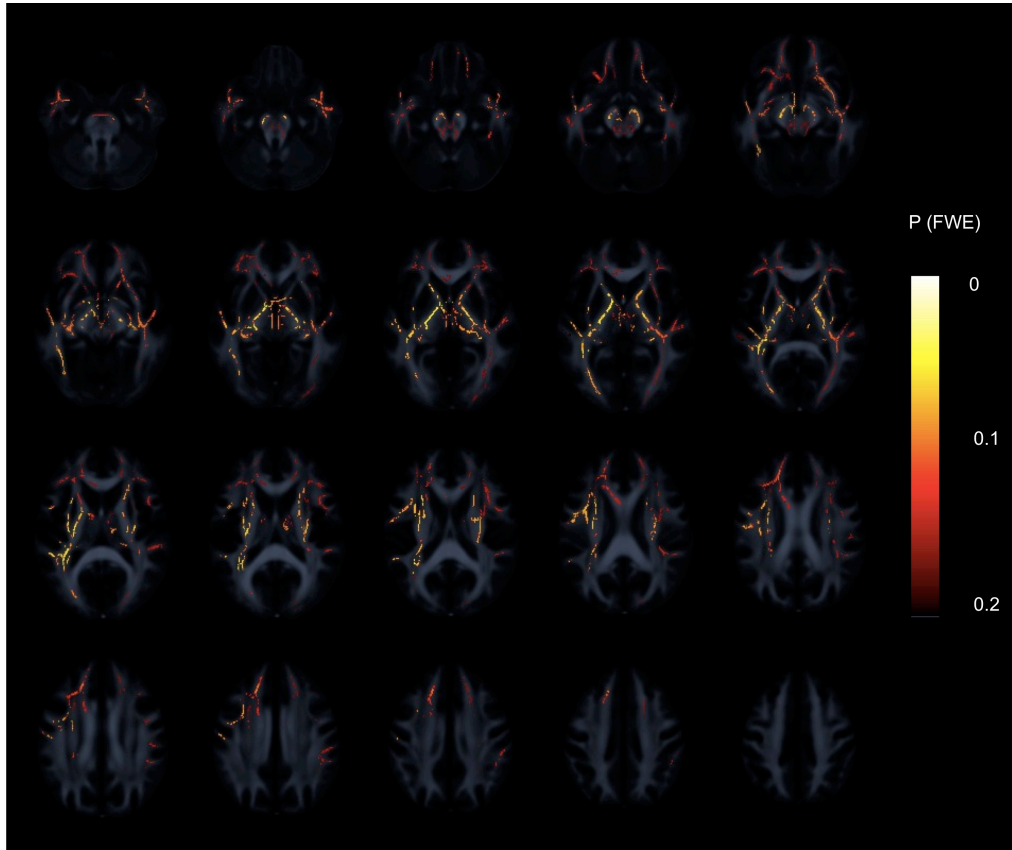


FIGURA 53. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre DTTR medio y difusividad radial.

La máxima significación correspondiente a la relación entre AF y DTTR medio, tras corregir por comparaciones múltiples, fue $p = 0.076$ en el hemisferio izquierdo (HI), en una región compartida por el fascículo arcuado, el fascículo fronto-occipital inferior y el fascículo longitudinal inferior (coordenadas MNI: 122, 99, 76). Esta región también se detectó mediante los análisis de DR, en este caso expandiéndose además a lo largo del tracto corticoespinal y radiación talámica anterior, especialmente en el HI; sin embargo, DA se relacionó con DTTR medio en el cuerpo calloso, y más significativamente en el fórceps menor (radiaciones frontales). El diagrama de dispersión para la relación entre la anisotropía fraccional en el máximo local de significación para AF y la eficiencia de procesamiento se muestra en la Figura 54. La correspondiente correlación parcial entre AF y DTTR medio, controlando por edad y sexo, fue de -0.492 ($p < 0.0001$).

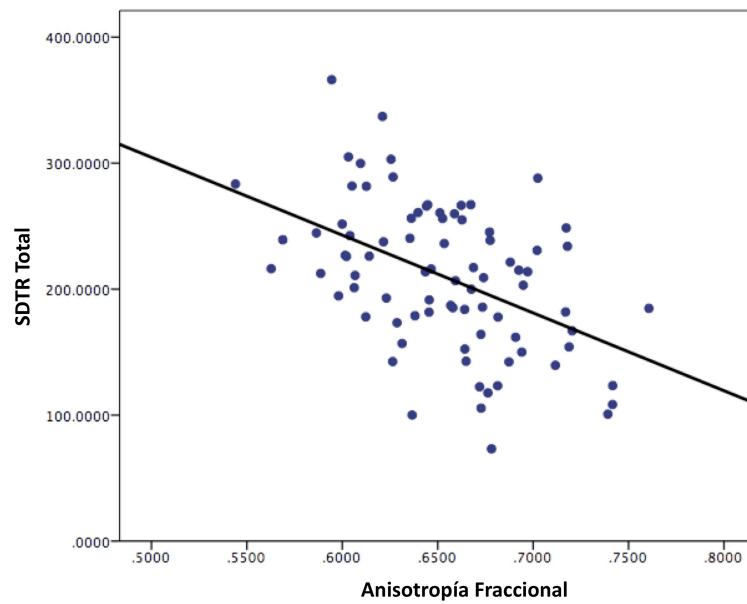


FIGURA 54. Diagrama de dispersión para DTTR medio y la Anisotropía Fraccional en coordenadas MNI $x = 122$, $y = 99$, $z = 76$.

A continuación, para descomponer la relación entre velocidad de procesamiento, eficiencia de procesamiento e integridad de la materia blanca, se analizaron las medidas de TR y DTTR obtenidas para cada tarea específica (verbal, numérica y espacial) en relación con los escalares de anisotropía y difusividad.

Los resultados mostraron que ninguno de los TR promedio correspondientes a las tareas verbal, numérica o espacial sobrevivieron a la corrección por comparaciones múltiples; sin embargo, la eficiencia de procesamiento (DTTR) sí mostró resultados significativos en la tarea numérica y, en menor grado, en la espacial. DTTR verbal no arrojó resultados que sobrevivieran la corrección FWE. Las relaciones significativas con AF fueron todas negativas, así como positivas con las difusividades direccionales. Los mapas de p-valores corregidos para la relación entre DTTR numérica y AF se muestran en la Figuras 55 y 56.

El mapa de significación más restrictivo desvela una asociación significativa en una única región, compartida de nuevo por el fascículo arcuado, el fascículo fronto-occipital inferior (FFOI) y el fascículo longitudinal inferior (FLI) del hemisferio izquierdo. La

máxima significación corregida fue de $P = 0.03$, en las coordenadas MNI $x = 129$, $y = 82$, $z = 74$. La Figura 57 representa el diagrama de dispersión en esas coordenadas para la relación entre el vector de AF y DTTR numérico. La correlación parcial entre las dos variables, corrigiendo por edad y sexo, fue de -0.425 ($p < 0.0001$).

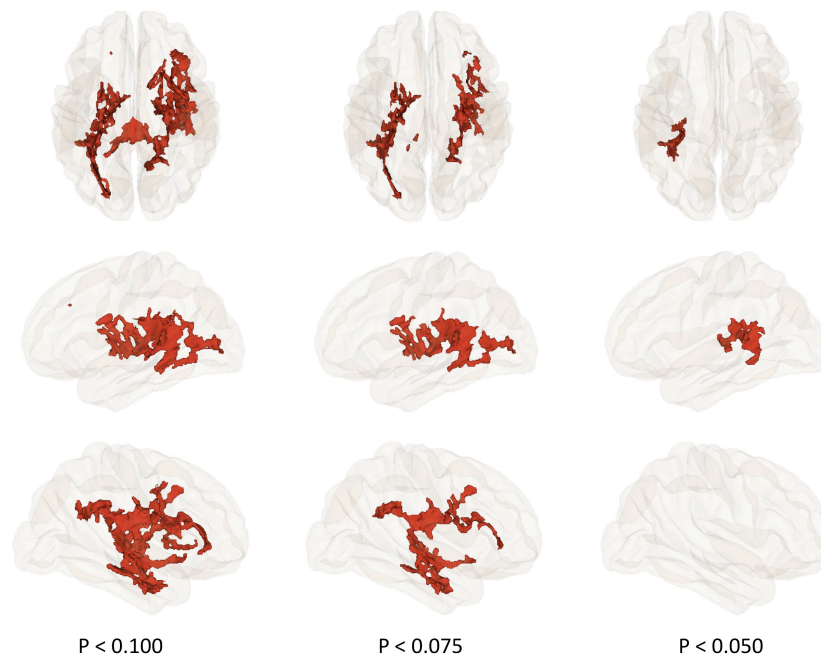


FIGURA 55. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR numérica y anisotropía fraccional. Fila superior: vista superior. Fila central: vista izquierda. Fila inferior: vista derecha.

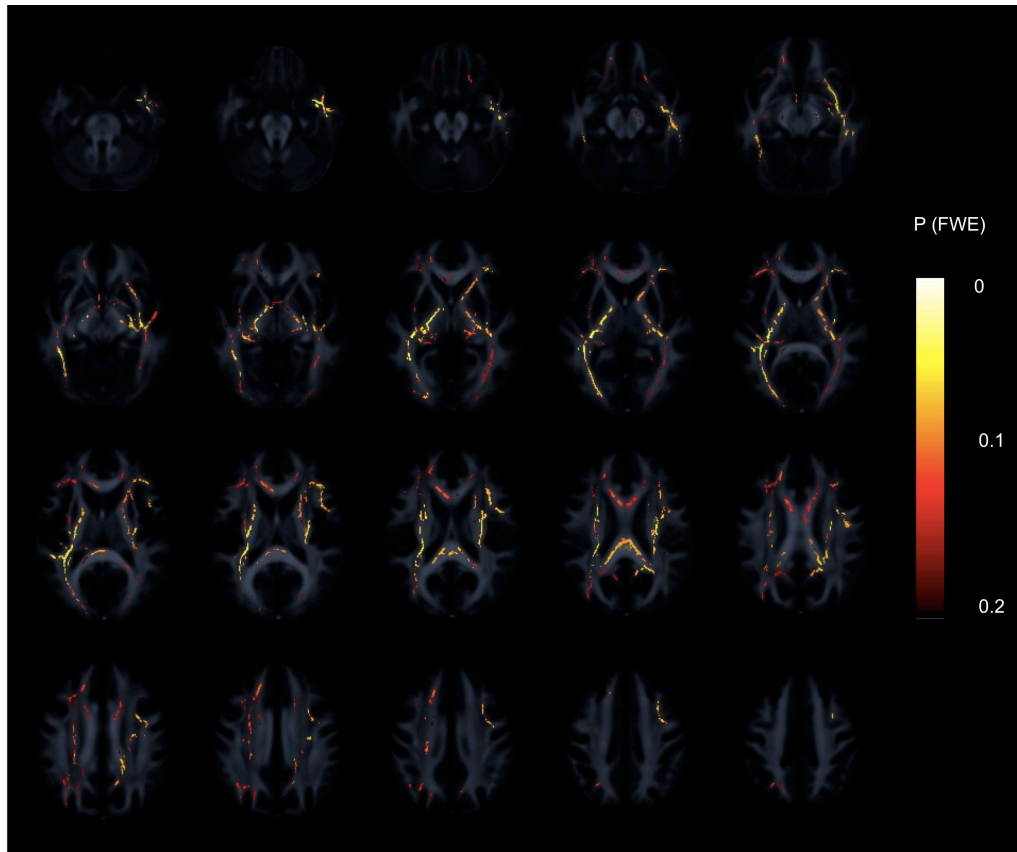


FIGURA 56. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre DTTR numérica y anisotropía fraccional.

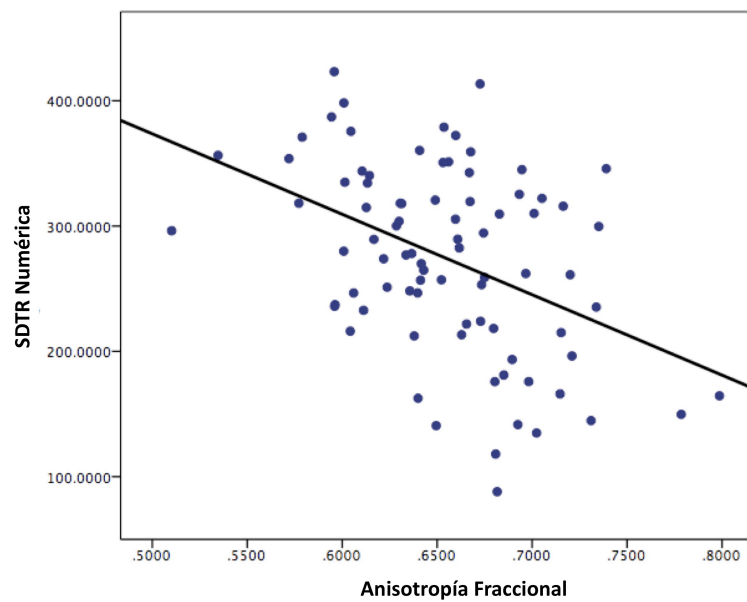


FIGURA 57. Diagrama de dispersión para la relación entre DTTR numérica y la anisotropía fraccional en coordenadas MNI $x = 129$, $y = 82$, $z = 74$.

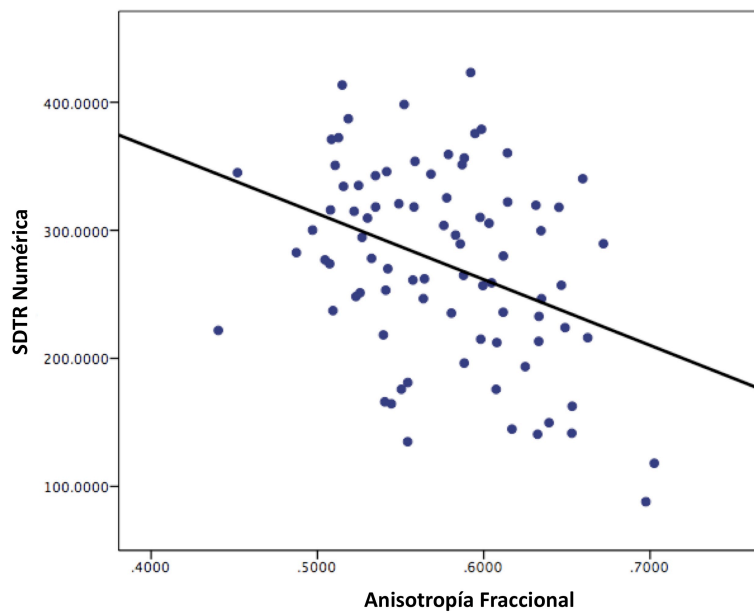


FIGURA 58. Diagrama de dispersión para la relación entre DTTR numérica y la anisotropía fraccional en coordenadas MNI $x = 59$, $y = 111$, $z = 85$.

No obstante, se observaron otras regiones significativas al emplear un umbral de significación menos restrictivo (aun dentro de los márgenes aceptados). Con un umbral de $P < 0.075$, la región significativa detectada en el análisis previo se expande anterior y posteriormente, además de detectarse un nuevo *cluster* en el hemisferio derecho cubriendo la región del fascículo arcuado, FFOI y FLI, así como regiones asociadas al fascículo uncinado. El máximo local de significación corregida fue de $P = 0.052$ (coordenadas MNI 59, 111, 85), punto para el cual la correlación parcial fue de -0.364 ($p < 0.001$). La Figura 58 muestra el diagrama de dispersión para el máximo local del *cluster* en HD. Por último, un mapa aún menos restrictivo, pero también dentro de los estándares ($P < 0.100$) desvela la relevancia de las fibras comisurales posteriores (radiación occipital o fórceps mayor). El análisis de las difusividades direccionales mostró una fuerte relación positiva entre DR y la DTTR numérica (Figuras 61 y 62), pero también una relación positiva e intensa entre DA y la DTTR numérica (Figuras 59 y 60). Estos dos resultados son más significativos que los obtenidos con AF, de manera que, al nivel de significación más estricto empleado en los análisis previos ($P < 0.05$), se obtiene un patrón de resultados altamente extendido a lo largo del esqueleto de anisotropía. Para comprobar si este efecto es realmente global o si, por el contrario, se encuentra más localizado anatómicamente, se aplicó un umbral de significación más

restrictivo (de nuevo, $P < 0.015$; véanse las Figuras 60 y 62). Los resultados fueron más significativos en DA que en DR, en el primer caso cubriendo sobre todo la comisura anterior y sus proyecciones frontales, así como las fibras de asociación del hemisferio izquierdo. Con respecto a DR, también se detectaron relaciones significativas en las radiaciones frontales del cuerpo calloso, fibras de asociación del HI y el fascículo uncinado derecho. La inspección visual de los resultados sugiere que el solapamiento entre AF y DR es superior a aquél entre AF y DA.

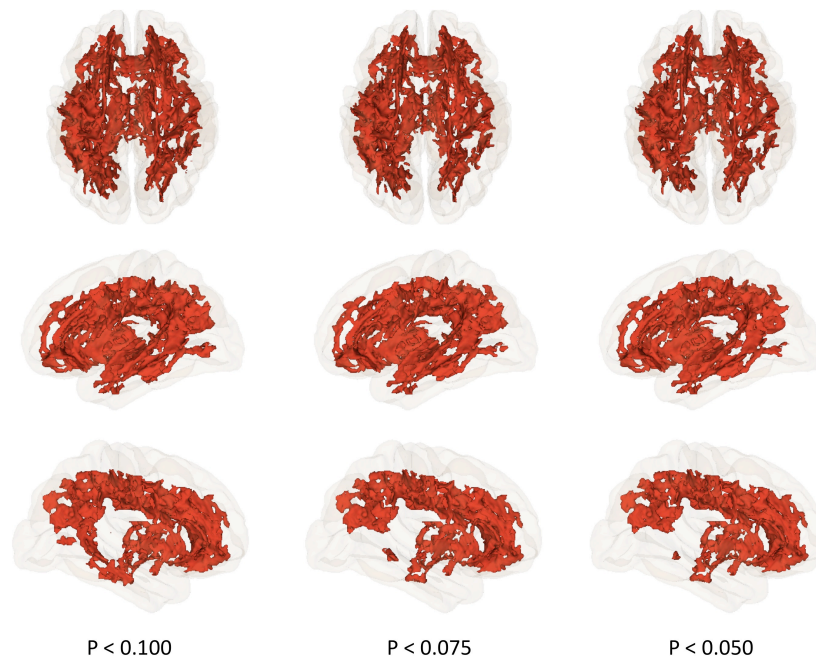


FIGURA 59. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR numérica y difusividad axial. Fila superior: vista superior. Fila central: vista izquierda. Fila inferior: vista derecha.

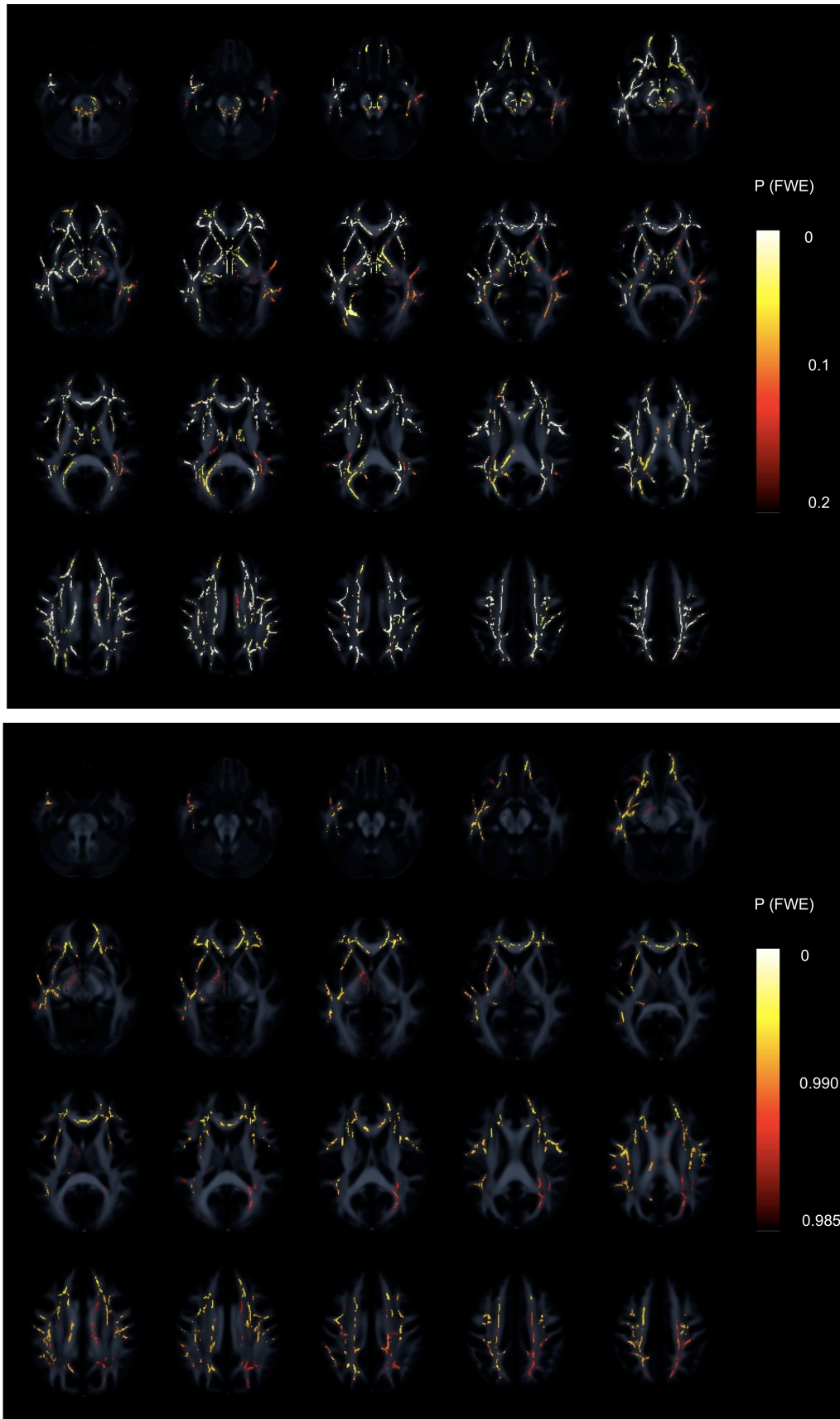


FIGURA 60. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre DTTR numérica y difusividad axial. Arriba, $P < 0.2$ (FWE). Abajo, $P < 0.015$ (FWE).

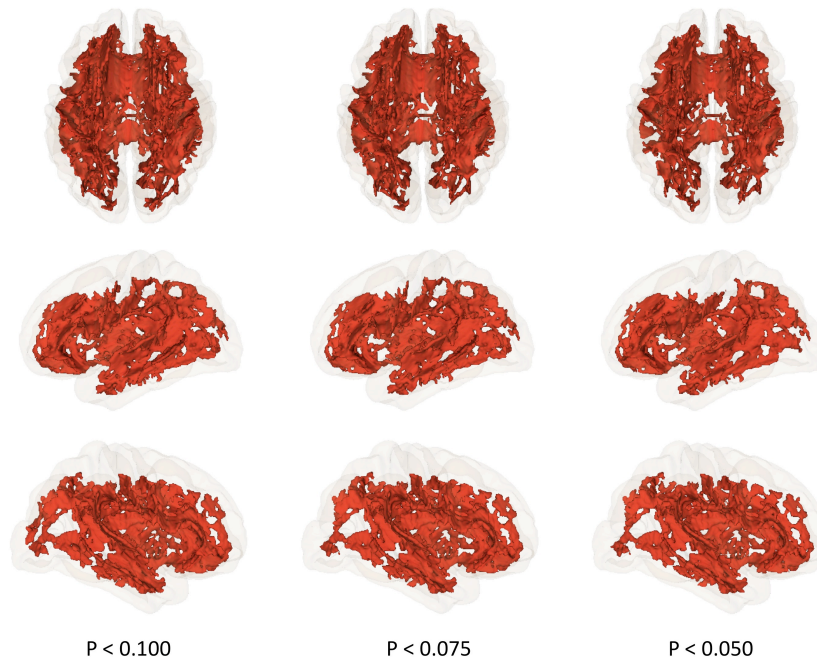


FIGURA 61. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR numérica y difusividad radial. Fila superior: vista superior. Fila central: vista izquierda. Fila inferior: vista derecha.

Con respecto a la eficiencia de procesamiento espacial, los resultados fueron menos robustos, con un pequeño *cluster* sobreviviendo la corrección por comparaciones múltiples a $P < 0.05$ (Figuras 63 y 64). Este *cluster* se encontró localizado en la proyección talámica anterior izquierda. La máxima significación corregida dentro del *cluster* fue de $P = 0.045$ (coordenadas 103, 124, 75). En el máximo local, la correlación parcial entre DTTR y AF fue -0.395 ($p < 0.001$). Puede consultarse el diagrama de dispersión en la Figura 65.

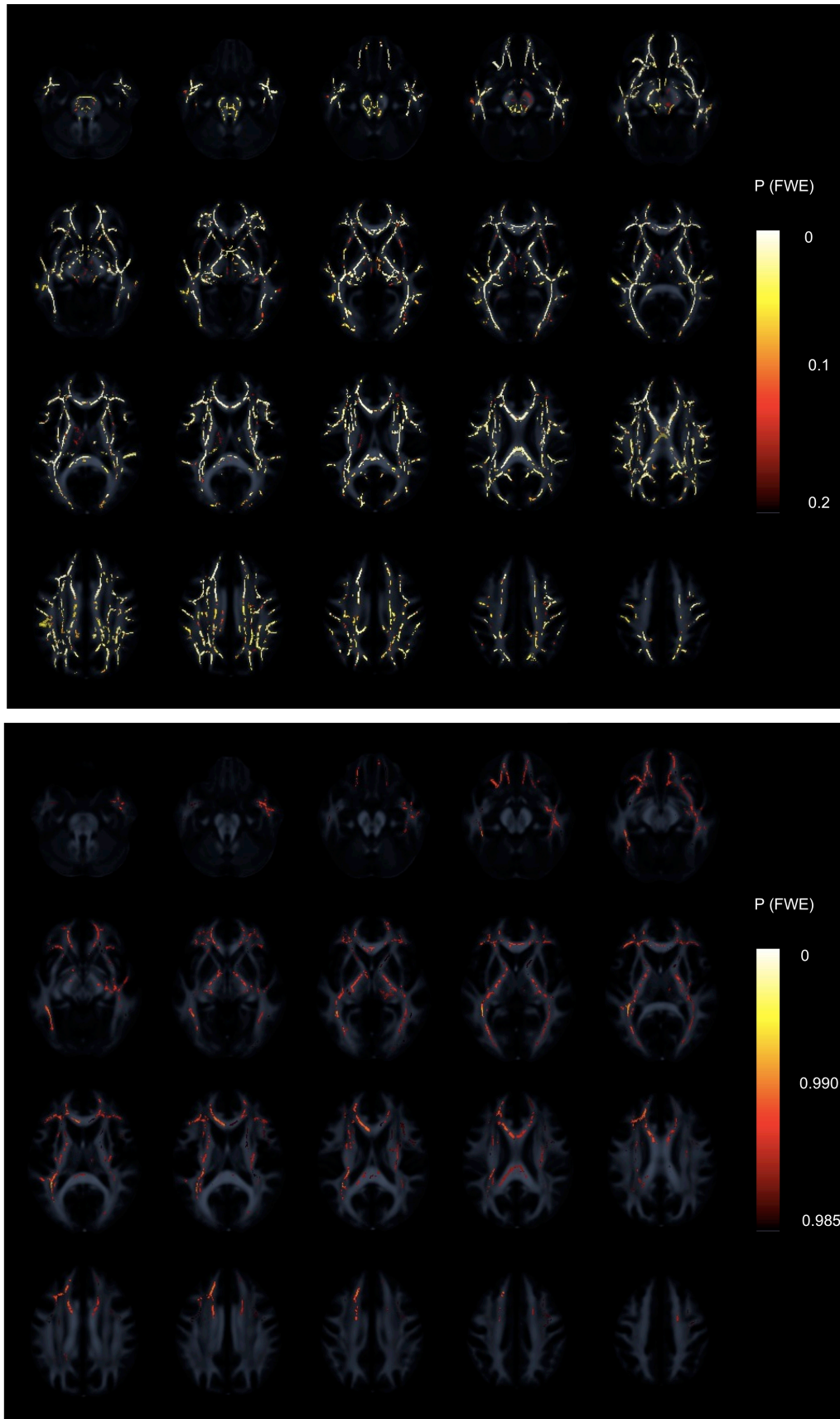


FIGURA 62. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre DTTR numérica y difusividad radial. Arriba, $P < 0.2$ (FWE). Abajo, $P < 0.015$ (FWE).

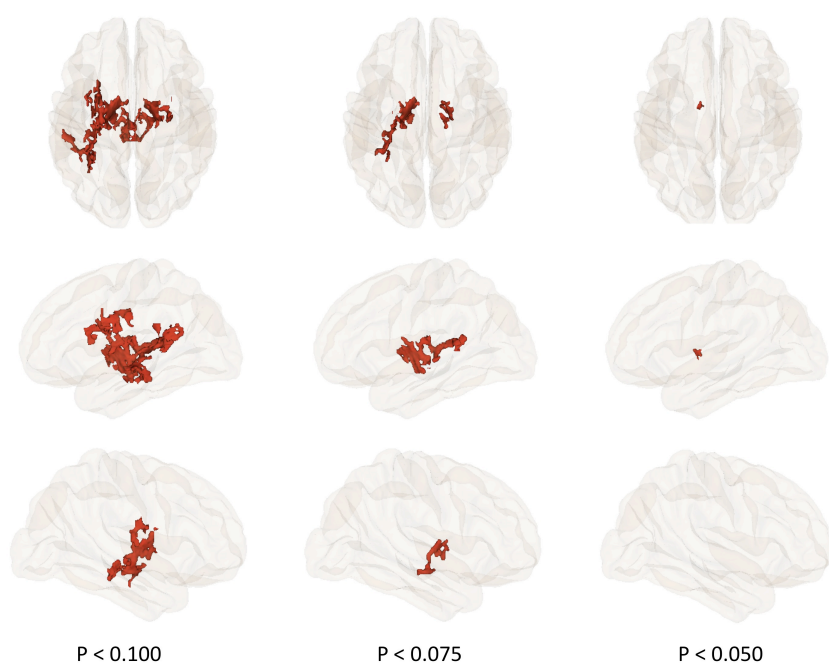


FIGURA 63. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR espacial y anisotropía fraccional. Fila superior: vista superior. Fila central: vista izquierda. Fila inferior: vista derecha.

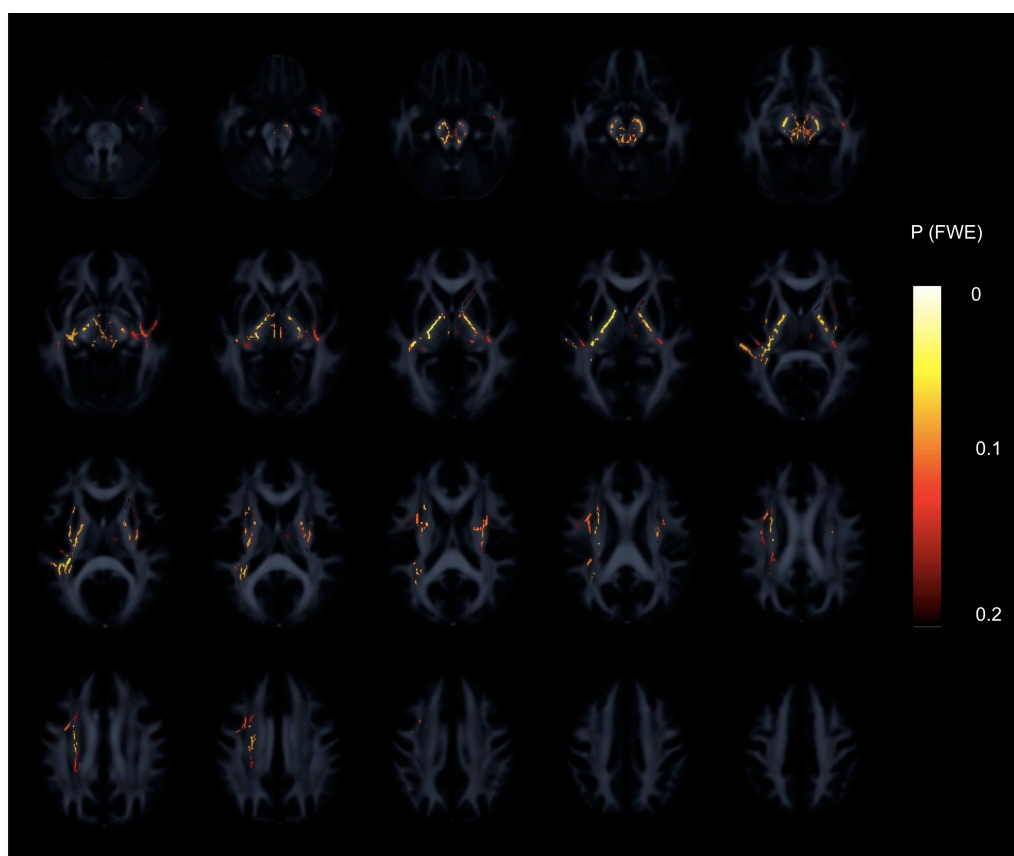


FIGURA 64. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre DTTR espacial y anisotropía fraccional.

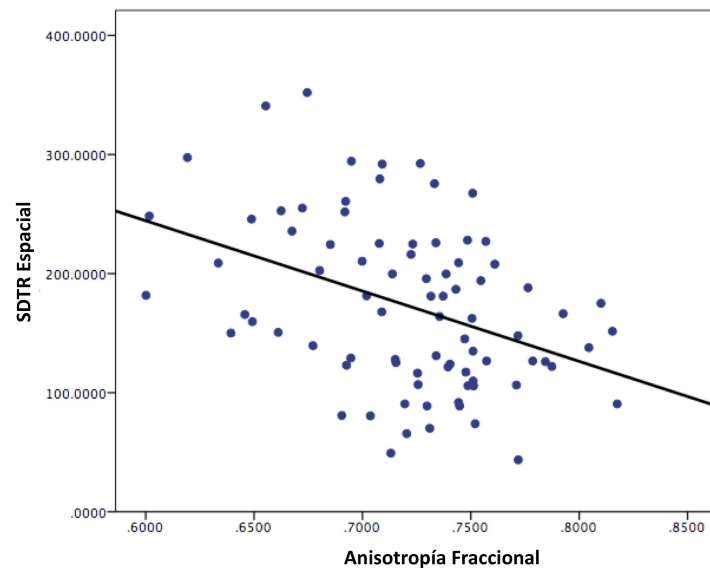


FIGURA 65. Diagrama de dispersión para la relación entre DTTR espacial y la anisotropía fraccional en coordenadas MNI $x = 103$, $y = 124$, $z = 75$.

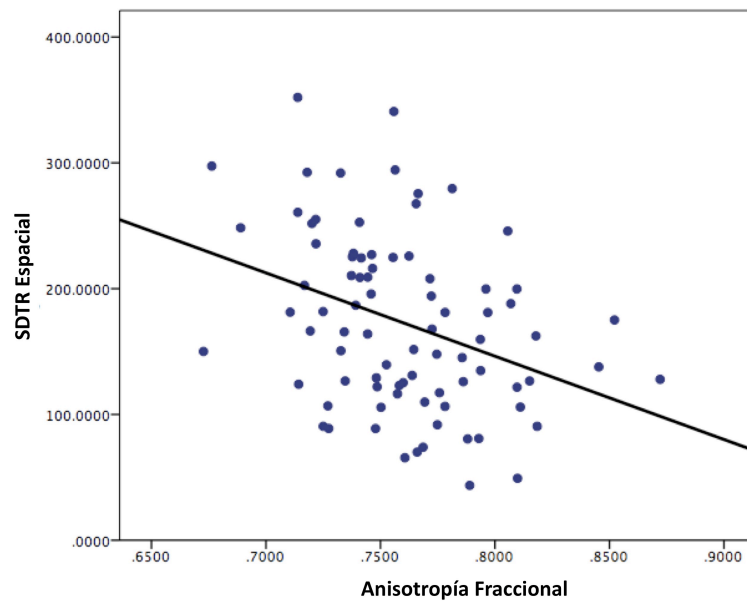


FIGURA 66. Diagrama de dispersión para la relación entre DTTR espacial y la anisotropía fraccional en coordenadas MNI $x = 71$, $y = 116$, $z = 76$.

Un umbral de significación más liberal permitió observar una ampliación de la región significativa detectada, cubriendo parte del tracto corticoespinal izquierdo y extendiéndose hasta el fascículo longitudinal superior, fronto-occipital inferior y longitudinal inferior izquierdo. Además fue posible identificar otra región relevante,

esta vez en el hemisferio derecho, también cubriendo la proyección talámica anterior y parte del tracto corticoespinal. En esta nueva zona, el vóxel de mayor significación se asoció a una P corregida de 0.055 (coordenadas 71, 116, 76, situadas en la proyección talámica anterior derecha), y la correlación parcial fue de -0.406 ($p < 0.001$). El gráfico de dispersión se presenta en la Figura 66. El mapa de significación con un umbral de $P < 0.1$ permitió observar una ampliación de las regiones significativas, básicamente a lo largo del fascículo longitudinal superior izquierdo y de las proyecciones talámicas y cortico-espinales bilaterales. Por último, el análisis de las difusividades direccionales mostró que únicamente la difusividad radial (Figuras 67 y 68) se relacionó positivamente con la DTTR espacial, además en regiones prácticamente idénticas a las detectadas en los análisis de AF, mientras que los análisis sobre difusividad axial no mostraron regiones que sobrevivieran a la corrección por comparaciones múltiples.

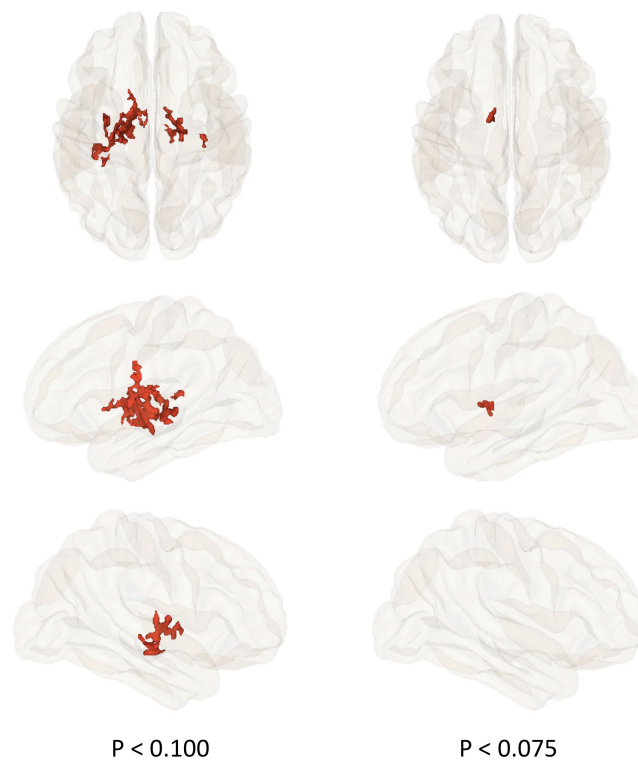


FIGURA 67. Reproducción tridimensional de los resultados significativos para la relación entre DTTR espacial y difusividad radial. Fila superior: vista superior. Fila central: vista izquierda. Fila inferior: vista derecha.

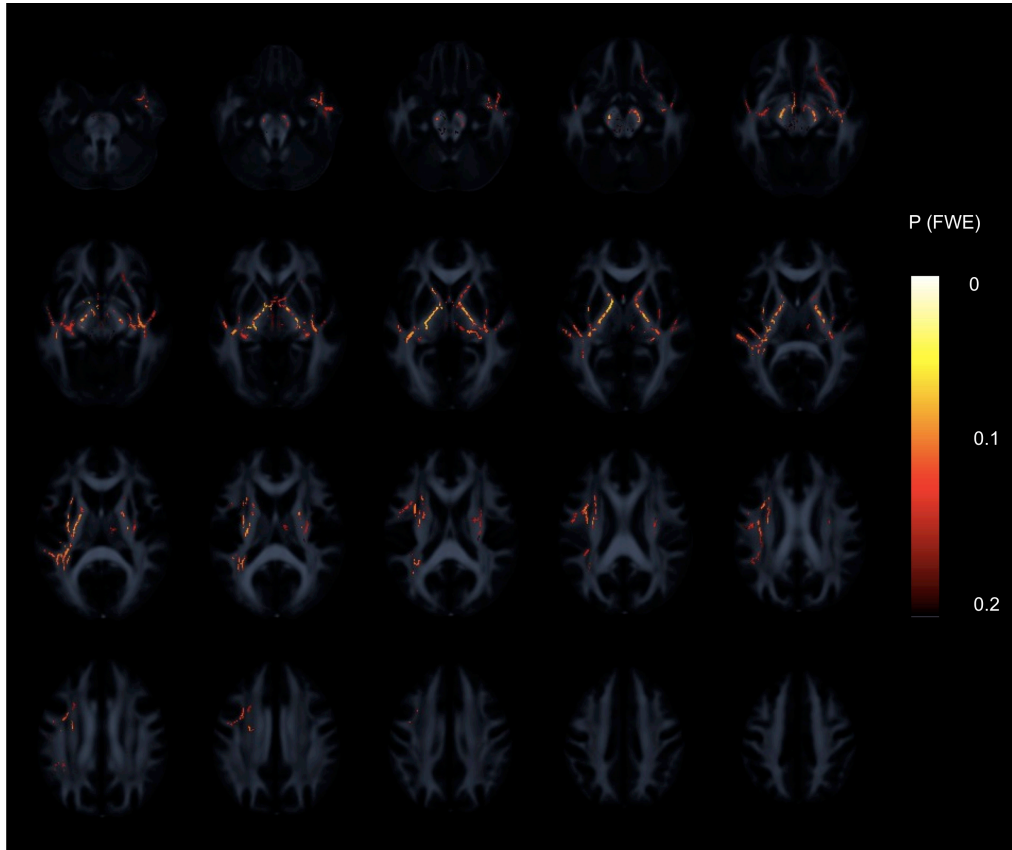


FIGURA 68. Vista axial de los resultados significativos para la relación entre DTTR espacial y difusividad radial.

Análisis confirmatorios (ROI)

Los análisis exploratorios a nivel de vóxel, teniendo en especial consideración los resultados relativos a la anisotropía fraccional, sugieren una relación entre la integridad de proyecciones talámicas anteriores y la eficiencia de procesamiento espacial, especialmente en el hemisferio izquierdo. Por otro lado, las regiones de máxima significación en la relación entre la eficiencia de procesamiento numérica y AF se observaron en una región, también del hemisferio izquierdo, que incluye varios tractos de asociación. Mientras que los resultados correspondientes a la DTTR espacial están adecuadamente localizados, sería interesante ganar información acerca de los resultados exploratorios obtenidos para DTTR numérica. Para ello se han aplicado los análisis confirmatorios descritos en la sección Método. Siguiendo este procedimiento, los valores de anisotropía promedio, así como de difusividad axial y radial, se calcularon

bilateralmente para el fascículo longitudinal superior (arcuado), fascículo longitudinal inferior y fascículo fronto-occipital inferior (Figura 69).

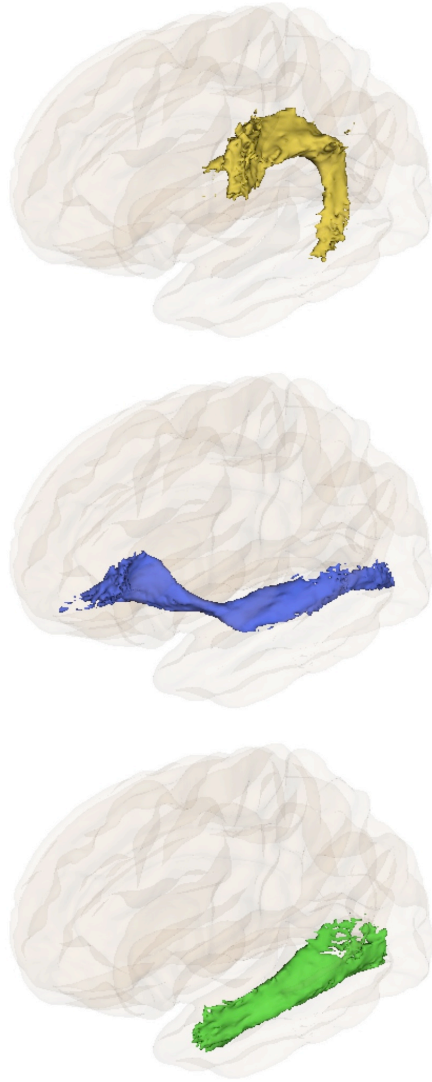


FIGURA 69. Representación del fascículo longitudinal superior o arcuado (amarillo), fascículo fronto-occipital inferior (azul) y fascículo longitudinal inferior (verde)

Las correlaciones parciales, controlando por las variables edad y sexo, entre la anisotropía promedio y la eficiencia de procesamiento numérica fueron significativas, únicamente en el hemisferio izquierdo, para el fascículo longitudinal inferior y para el fascículo fronto-occipital inferior (Tabla 3); sin embargo, todos los tractos evaluados correlacionaron con DTTR numérica cuando se inspeccionó la difusividad axial (Tabla

4), y también la radial (Tabla 5). No obstante, la correlación más alta tuvo lugar entre la difusividad axial promedio del fascículo arcuado izquierdo y DTTR numérica ($r = 0.410$, $p < 0.0001$), seguida por aquella entre la difusividad radial del fascículo longitudinal inferior izquierdo y DTTR numérica ($r = 0.382$, $p < 0.0001$).

	FFOI L	FFOI R	FLI L	FLI R	FLS L	FLS R
TR V	0.012 <i>0.919</i>	0.039 <i>0.729</i>	-0.028 <i>0.802</i>	0.061 <i>0.588</i>	0.089 <i>0.430</i>	0.125 <i>0.267</i>
TR E	-0.012 <i>0.913</i>	-0.028 <i>0.806</i>	-0.052 <i>0.646</i>	0.004 <i>0.970</i>	-0.073 <i>0.516</i>	-0.077 <i>0.494</i>
TR N	-0.168 <i>0.133</i>	-0.167 <i>0.137</i>	-0.198 <i>0.077</i>	-0.121 <i>0.282</i>	-0.138 <i>0.218</i>	-0.155 <i>0.168</i>
TR m	-0.075 <i>0.504</i>	-0.070 <i>0.535</i>	-0.117 <i>0.299</i>	-0.030 <i>0.788</i>	-0.055 <i>0.626</i>	-0.051 <i>0.654</i>
DTTR V	-0.017 <i>0.880</i>	0.042 <i>0.712</i>	-0.042 <i>0.712</i>	0.009 <i>0.934</i>	0.021 <i>0.853</i>	0.050 <i>0.660</i>
DTTR E	-0.166 <i>0.140</i>	-0.118 <i>0.292</i>	-0.163 <i>0.146</i>	-0.085 <i>0.448</i>	-0.111 <i>0.326</i>	-0.090 <i>0.425</i>
DTTR N	-0.233 <i>0.037</i>	-0.195 <i>0.081</i>	-0.232 <i>0.037</i>	-0.196 <i>0.079</i>	-0.118 <i>0.293</i>	-0.197 <i>0.078</i>
DTTR m	-0.173 <i>0.123</i>	-0.112 <i>0.318</i>	-0.182 <i>0.104</i>	-0.114 <i>0.312</i>	-0.085 <i>0.449</i>	-0.098 <i>0.383</i>

TABLA 3. Correlaciones entre las medidas de velocidad y procesamiento y la anisotropía fraccional promedio para los tractos de interés. FFOI = fascículo fronto-occipital inferior; FLI = fascículo longitudinal inferior; FLS = fascículo longitudinal superior (arcuado); L = izquierda; R = derecha.

	FFOI L	FFOI R	FLI L	FLI R	FLS L	FSL R
TR V	-0.105 <i>0.350</i>	-0.170 <i>0.130</i>	-0.110 <i>0.330</i>	-0.100 <i>0.376</i>	-0.029 <i>0.800</i>	-0.080 <i>0.477</i>
TR E	-0.025 <i>0.827</i>	-0.134 <i>0.232</i>	-0.115 <i>0.307</i>	-0.079 <i>0.486</i>	0.020 <i>0.858</i>	-0.104 <i>0.356</i>
TR N	0.132 <i>0.239</i>	0.056 <i>0.619</i>	0.060 <i>0.595</i>	0.029 <i>0.798</i>	0.166 <i>0.139</i>	0.057 <i>0.615</i>
TR m	0.012 <i>0.915</i>	-0.084 <i>0.457</i>	-0.053 <i>0.636</i>	-0.051 <i>0.652</i>	0.071 <i>0.530</i>	-0.040 <i>0.722</i>
DTTR V	-0.017 <i>0.882</i>	-0.011 <i>0.920</i>	0.009 <i>0.939</i>	0.029 <i>0.794</i>	0.016 <i>0.888</i>	0.002 <i>0.986</i>
DTTR E	0.105 <i>0.352</i>	0.045 <i>0.687</i>	0.096 <i>0.395</i>	0.087 <i>0.438</i>	0.096 <i>0.394</i>	-0.016 <i>0.889</i>
DTTR N	0.300 <i>0.007</i>	0.282 <i>0.011</i>	0.329 <i>0.003</i>	0.198 <i>0.076</i>	0.410 <i>0.000</i>	0.268 <i>0.016</i>
DTTR m	0.163 <i>0.147</i>	0.134 <i>0.234</i>	0.182 <i>0.103</i>	0.132 <i>0.240</i>	0.220 <i>0.048</i>	0.109 <i>0.331</i>

TABLA 4. Correlaciones entre las medidas de velocidad y procesamiento y la difusividad axial promedio para los tractos de interés. FFOI = fascículo fronto-occipital inferior; FLI = fascículo longitudinal inferior; FLS = fascículo longitudinal superior (arcuado); L = izquierda; R = derecha.

	FFOI L	FFOI R	FLI L	FLI R	FLS L	FSL R
TR V	-0.053 <i>0.638</i>	-0.105 <i>0.350</i>	-0.048 <i>0.673</i>	-0.127 <i>0.260</i>	-0.104 <i>0.355</i>	-0.132 <i>0.240</i>
TR E	0.003 <i>0.975</i>	-0.043 <i>0.702</i>	-0.016 <i>0.884</i>	-0.056 <i>0.619</i>	0.062 <i>0.583</i>	0.001 <i>0.993</i>
TR N	0.194 <i>0.083</i>	0.145 <i>0.197</i>	0.198 <i>0.077</i>	0.105 <i>0.351</i>	0.175 <i>0.118</i>	0.128 <i>0.255</i>
TR m	0.068 <i>0.544</i>	0.011 <i>0.921</i>	0.065 <i>0.563</i>	-0.019 <i>0.867</i>	0.062 <i>0.584</i>	0.009 <i>0.934</i>
DTTR V	0.021 <i>0.853</i>	-0.020 <i>0.856</i>	0.031 <i>0.784</i>	-0.005 <i>0.965</i>	-0.011 <i>0.924</i>	-0.010 <i>0.931</i>
DTTR E	0.202 <i>0.071</i>	0.141 <i>0.209</i>	0.184 <i>0.100</i>	0.111 <i>0.325</i>	0.143 <i>0.203</i>	0.081 <i>0.474</i>
DTTR N	0.331 <i>0.003</i>	0.278 <i>0.012</i>	0.383 <i>0.000</i>	0.274 <i>0.013</i>	0.283 <i>0.011</i>	0.259 <i>0.020</i>
DTTR m	0.231 <i>0.038</i>	0.166 <i>0.139</i>	0.250 <i>0.024</i>	0.159 <i>0.156</i>	0.173 <i>0.122</i>	0.139 <i>0.217</i>

TABLA 5. Correlaciones entre las medidas de velocidad y procesamiento y la difusividad radial promedio para los tractos de interés. FFOI = fascículo fronto-occipital inferior; FLI = fascículo longitudinal inferior; FLS = fascículo longitudinal superior (arcuado); L = izquierda; R = derecha.

3. DISCUSIÓN

Los resultados principales se pueden resumir en cuatro puntos: 1) tanto la edad como el sexo son variables relacionadas con los indicadores de IMB en nuestra muestra; 2) bajo el paradigma de TCE aplicado aquí, la eficiencia de procesamiento promedio, pero no la velocidad de procesamiento, se relaciona con la integridad de la materia blanca, y esta relación es más intensa en el hemisferio izquierdo; 3) la correlación está vinculada a una relación intensa en la modalidad numérica y, en menor grado, en la modalidad espacial, pero no en la verbal; 4) la tarea numérica se relaciona, fundamentalmente, con la integridad de la materia blanca en fibras de asociación del hemisferio izquierdo, mientras que la eficiencia de procesamiento espacial parece asociarse más a conexiones de proyección.

Revisemos estos puntos con mayor detalle. Con respecto a los análisis preliminares, la edad se relacionó significativamente con AF y, en mayor medida, con DR. Esta relación se observó especialmente en la comisura anterior y en tractos de asociación del hemisferio derecho. Estos resultados se solapan, en esencia, con la investigación previa (Asato y cols., 2010). No obstante, también se detectaron relaciones significativas entre la edad y la difusividad axial, con menor intensidad, en conexiones de proyección del hemisferio izquierdo. Las diferencias de sexo a favor de los hombres también coinciden con varios trabajos previos (Hsu y cols., 2009), especialmente con aquellos que localizan las diferencias en el cuerpo calloso (Choi y cols., 2010; Westerhausen y cols., 2004; Shin y cols., 2005). No obstante, nuestros resultados parecen explicables por una mayor difusividad axial en el grupo masculino, tal vez causada por una mayor organización axonal, y no por diferencias de sexo en difusividad radial, como algunos autores han encontrado en otras áreas cerebrales (Hsu y cols., 2009). Nuestros resultados no soportan la diferencia de sexo en integridad de la materia blanca, lo cual es, en cierta medida, coherente con la ausencia de diferencias de sexo en las medidas cognitivas. Los resultados obtenidos sobre las variables edad y sexo justifican su inclusión en los análisis posteriores.

Con respecto a los análisis principales, los resultados obtenidos se concentran en zonas

de gran interés. La DTTR de la tarea numérica correlacionó con la anisotropía fraccional en el fascículo longitudinal inferior, en el fronto-occipital inferior y en el fascículo arcuado; tres fibras de asociación que forman parte de redes fronto-posteriores recurrentemente relacionadas en la investigación previa con capacidades cognitivas. Estos resultados son compatibles con los obtenidos por Turken y cols. (2008), quienes encontraron relaciones bilaterales significativas entre AF y la tarea *Digit-Symbol* exactamente en los mismos tractos, y también con mayor intensidad en el hemisferio izquierdo. La relevancia del fascículo arcuado también fue subrayada por Gold y cols. (2007) en una tarea de velocidad de decisión léxica, así como por Penke y cols. (2010). Este tracto incluye proyecciones recíprocas entre la corteza parietal posterior y el córtex prefrontal dorsolateral (Goldman-Rakic, 1988; Schmahmann y Pandya, 2006). Por su parte, los fascículos longitudinal inferior y fronto-occipital inferior conectan regiones visuales con el resto del cerebro, así que podrían estar relacionados con el análisis de objetos y sus características (Cabeza y Nyberg, 2000). Por último, nuestro mapa de significación más permisivo en la tarea numérica desveló una relación entre la integridad del esplenio del cuerpo calloso y DTTR, al igual que ocurrió en Madden y cols. (2004) empleando un paradigma *odd-ball*. Para finalizar, debe recordarse que en nuestra tarea numérica los participantes deben realizar sencillas operaciones matemáticas para responder si alguno de los números del set de memoria es divisible por el número de prueba; pues bien, Grabner y cols. (2007) utilizaron tareas similares en un estudio de actividad mediante resonancia funcional y observaron que, empleando tareas similares en cuanto a exigencias aritméticas, las activaciones cerebrales se condensaban en los lóbulos parietal y frontal izquierdo, lo cual es coherente con nuestros resultados.

Los resultados obtenidos para la tarea espacial también son consistentes con la investigación previa. En este caso, las relaciones más significativas se encontraron en la radiación talámica anterior. El núcleo talámico anterior recibe información del hipocampo y proyecta al córtex cingulado anterior, y se ha propuesto que pueda estar vinculado a la codificación de estímulos novedosos (Mitchell, Dayrymple-Alford y Christie, 2002; Van der Werf, Jolles, Witter y Uylings, 2003). Un tracto eferente principal del tálamo es la porción anterior de la cápsula interna, que contiene dos sistemas de fibras principales de proyección: la radiación anterior talámica y el tracto

frontopontino. La radiación talámica anterior está constituida por fibras que unen el núcleo talámico mediodorsal y la corteza prefrontal, así como el núcleo talámico anterior y el córtex cingulado anterior. El córtex prefrontal está implicado en funciones ejecutivas y en planificación de conductas complejas (Van der Werf y cols., 2003; Zoppelt, Loch, Schwarz y Daum, 2003; Floresco y Grace, 2003). Madden y cols. (2004) encontraron una relación significativa entre TR y AF en la porción anterior de la cápsula interna, que es un lugar de paso de la radiación talámica anterior, lo cual es coherente con nuestros resultados; y Mamah y cols. (2010) han encontrado relaciones en esta región con funciones ejecutivas y memoria de trabajo. Por otro lado, Turken y cols. (2008) encontraron también relaciones significativas entre la anisotropía en proyecciones fronto-estriadas y TR, lo cual es indirectamente consistente con nuestros resultados, ya que estas proyecciones conectan los ganglios basales con el córtex prefrontal dorsolateral, pero éste se conecta también con el núcleo talámico dorsomedial a través de la radiación talámica anterior. Por lo tanto, se puede asumir que ambos resultados son coherentes con la existencia de una red prefrontal, relacionada con estructuras subcorticales, relevante para la cognición.

¿Velocidad o eficiencia?

Se debe resaltar que estas evidencias presentadas en esta discusión como soporte a nuestros resultados están basadas en correlaciones con tiempos de reacción, no con variabilidad intra-individual; la evidencia previa que se encuentra en mayor consonancia con nuestros resultados proviene de un estudio de resonancia magnética funcional llevado a cabo por Yarkoni, Barch, Gray, Conturo y Braver (2009). Estos autores se propusieron reanalizar una serie de experimentos de fMRI y observar cómo la variabilidad intra-individual en los TR se relaciona con actividad funcional. Analizaron conjuntamente 5 muestras independientes, en dos de las cuales emplearon la tarea *3-back* de control ejecutivo y en una tercera, *2-back*; es decir, tareas que muestran una cierta complejidad y que se asocian con la capacidad de memoria de trabajo. Estos autores detectaron aquellas áreas cerebrales donde la activación coincidía a lo largo de las cinco muestras independientes. Sus resultados reflejaron varias regiones de activación distribuidas en el córtex frontal y también en el tálamo, lo cual es coherente

con nuestro trabajo. También lo es con respecto a trabajos previos en una línea similar; aunque empleando tareas de inhibición de respuesta (*go/no-go*), Bellgrove, Hester y Garavan (2004) analizaron fMRI en una muestra de 42 adultos jóvenes y observaron que una mayor VITR se asoció con una mayor activación frontal, parietal inferior y talámica.

No obstante, cabe preguntarse por qué nuestro estudio no replica las evidencias previas sobre tiempos de reacción y produce, en su lugar, relaciones significativas con la variabilidad intra-individual en regiones similares. Una posible explicación es el tipo de paradigma empleado. Por ejemplo, Penke y cols. (2010) emplearon tanto tareas cronométricas como psicométricas de velocidad, y observaron que las últimas no correlacionaron significativamente con la integridad de los tractos evaluados, pero sí las primeras. Nuestro paradigma no puede clasificarse dentro de las TCE más simples (por ejemplo, TR simple o TR de elección, donde el TR sería muy discriminativo), pero tampoco encuentra su lugar entre las tareas más complejas de almacenamiento a corto plazo o memoria de trabajo (donde el TR pierde poder predictivo frente al número de aciertos; Jensen, 1998; 2006). Dicho de otro modo, nuestras tareas podrían ser demasiado fáciles como para considerar el número de aciertos, y demasiado difíciles como para considerar el tiempo de reacción⁹. En esta especie de limbo psicométrico la variabilidad intra-individual puede ser una alternativa adecuada. Esta misma lógica sería, además, aplicable a las diferencias en los resultados obtenidos para las distintas tareas; nótese que la tarea numérica es la que ha mostrado las relaciones más intensas con la integridad de la materia blanca. El tiempo de reacción promedio para esta tarea (TR = 840 ms) es claramente superior al obtenido en las modalidades verbal y espacial (619 y 633 ms, respectivamente; $T_{N > V} = 11.45$, $p < 0.0001$; $T_{N > E} = 13.61$, $p < 0.0001$), y un patrón parecido se observa en las DTTR (véase la Tabla 2; $T_{N > V} = 9.34$, $p <$

⁹ Una nota de precaución a tener en cuenta en relación a esta hipótesis es la necesidad de diferenciar dos factores explicativos de la capacidad predictiva, que son independientes: la capacidad de discriminación y la existencia de un efecto 'real'. En primer lugar, la capacidad predictiva puede reducirse estadísticamente reduciendo la variabilidad, lo que afectaría a cualquier análisis estadístico, esté o no relacionado con la integridad de la materia blanca. De esta manera, los aciertos en una tarea de TR simple no son predictivos porque no discriminan: la inmensa mayoría de los participantes acierta prácticamente el 100% de los ensayos. Eso no quiere decir que los errores no sean importantes desde el punto de vista psicológico, o que no respondan a un efecto cognitivo 'real'; simplemente tienen poco valor psicométrico. Sin embargo, volviendo a los datos manejados aquí, se puede comprobar cómo la variabilidad de los TR es comparable a la de la DTTR en las tareas utilizadas, así que este factor, a pesar de ser fundamental para comprender la idea propuesta, no tiene por qué aplicarse aquí.

0.0001; $T_{N > E} = 12.07$, $p < 0.0001$). Por lo tanto, una mayor complejidad podría estar asociada a una mayor capacidad predictiva de DTTR.

La Figura 70 representa la relación hipotética entre complejidad y capacidad predictiva. En un continuo de complejidad, desconocemos el rango y la función que la capacidad predictiva de DTTR podría adquirir; es decir, la variabilidad intra-individual podría resultar predictiva al tiempo que el TR promedio, o también junto a medidas de acierto en tareas más complejas; o podría, por el contrario, resultar predictiva en segmentos del continuo de complejidad. No existen evidencias disponibles hasta la fecha que permitan concluir en ese aspecto. De la misma forma, la capacidad predictiva de estas tres variables, la forma que adquieren sus funciones y la manera en la que se solapan podrían estar influidas por diversas variables, como pueden ser la edad o la presencia de patologías.

Pero, ¿por qué, siendo DTTR más sensible que la velocidad, esta última se encuentra sin embargo relacionada con las demás variables cognitivas y con la capacidad intelectual? Para responder a esta pregunta se debe hacer notar, en primer lugar, que DTTR y TR son variables altamente correlacionadas (véase la Tabla 2); y, en segundo lugar, la variabilidad intra-individual correlaciona más intensamente que la velocidad con g , y, de hecho, las correlaciones entre velocidad e inteligencia cristalizada, fluida y visoespacial no son significativas (a excepción de la última, $p < 0.05$), mientras que sí lo son entre los tres agregados y DTTR. Un panorama similar se observa con respecto a la memoria de trabajo y *updating*, dos variables latentes cuya correlación con g es prácticamente perfecta (véase el modelo de medida en la Figura 36); ambas se encuentran estrechamente relacionadas con DTTR, pero la relación es más débil con TR.

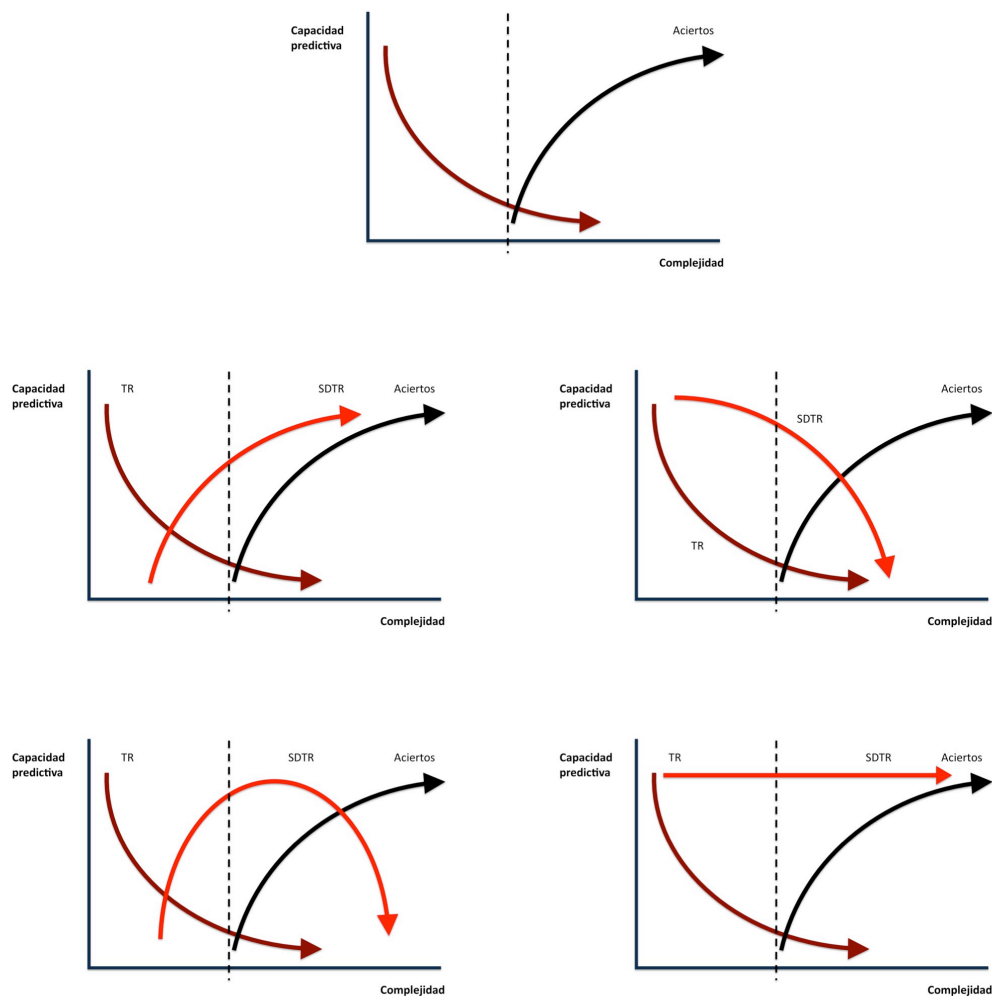


FIGURA 70. Relación hipotética entre la capacidad predictiva del tiempo de reacción promedio y del número de aciertos en función de la complejidad de la tarea (arriba), y posibles patrones predictivos de la variabilidad intra-individual del tiempo de reacción en función de la complejidad. La línea discontinua señala el nivel hipotético de complejidad estimado de las tareas empleadas en el presente estudio. TR = tiempo de reacción. SDTR = desviación típica del tiempo de reacción.

Dando un paso más, es posible comprobar cómo la relación entre velocidad e inteligencia proviene, en realidad, de la varianza compartida por la eficiencia y la velocidad. Si se presta atención a la relación entre eficiencia (DTTR promedio) e inteligencia, controlando estadísticamente el efecto de TR, la correlación resultante es $r = -0.301$ ($p = 0.006$); si se calcula la correlación con *updating*, ésta es de -0.431 ($p < 0.001$). Por el contrario, si se analiza la correlación entre velocidad e inteligencia, controlando por DTTR, el coeficiente resultante es $r = 0.007$ ($p = 0.997$); y la

correlación con *updating* es 0.201 ($p = 0.070$). En consecuencia, la variable clave parece ser la eficiencia, no la velocidad, lo que resulta coherente con las propuestas de algunos autores (Jensen, 1998; 2006; Martínez y Colom, 2009).

En resumen, 1) bajo el paradigma cronométrico empleado en la presente investigación, DTTR es sensible a la hora de predecir la integridad de la materia blanca, pero TR no lo es; y 2) DTTR, o eficiencia, parece ser la medida cronométrica relevante desde el punto de vista cognitivo, y no TR. Una explicación sencilla que pueda dar cuenta de estos resultados y que, al mismo tiempo, los conecte con la investigación previa, es que la eficiencia de procesamiento es la variable clave. Pudiera ser que DTTR esté detrás de los resultados obtenidos en la investigación donde se relacionan velocidad e integridad de la materia blanca -resultados que podrían interpretarse a la luz de la alta correlación entre DTTR y TR. En ese caso, factores relacionados con la muestra aquí utilizada (relativamente homogénea al tratarse de estudiantes universitarios) o, como se ha propuesto, con las demandas cognitivas del paradigma elegido, podrían explicar el patrón de resultados y las diferencias entre éste y la investigación previa.

Es posible que el grado de relación entre TR y DTTR en función de la complejidad del paradigma sea una variable relevante; podría ocurrir que paradigmas de mayor carga perceptiva o atencional mostraran asociaciones más intensas entre ambas variables cronométricas y que, por el contrario, tareas más complejas o con mayor carga de memoria a corto plazo mostraran una relación más débil. Este fenómeno desembocaría en una mayor interferencia entre las dos variables en función de los requerimientos de la tarea y, en consecuencia, en un mayor riesgo de confundir el efecto de la velocidad con el efecto de la eficiencia. En cualquier caso, comprobar estos extremos requiere más investigación, evaluando tanto TR como DTTR en una variedad de TCE con distintos niveles de complejidad y demandas de procesamiento de la información.

Eficiencia, funciones ejecutivas e inteligencia

Retomando el resultado según el cual la eficiencia de procesamiento está relacionada con *g* y con funciones ejecutivas, cabe formular la siguiente pregunta: ¿está la relación

entre VITR y *g* mediada por el sistema de memoria de trabajo? Si controlamos el efecto estadístico de *updating*, la correlación entre *g* y eficiencia disminuye, pero no se anula ($r = -.275$; $p = 0.012$); y la correlación se mantiene prácticamente idéntica si, además, se añade la capacidad de memoria de trabajo como covariable. Por tanto, parece existir una vía directa según la cual la eficiencia se relaciona con la capacidad intelectual, pero también una vía indirecta por la que el sistema de memoria de trabajo actúa como mediador. Existen evidencias y perspectivas teóricas que apoyan ambas rutas (sin contar, por supuesto, con la evidencia disponible sobre la relación directa e indirecta entre TR e inteligencia, que fue tratada en la revisión conceptual). Por ejemplo, dos de los trabajos revisados (Charlton y cols., 2008; Burgmans y cols., 2011) estimaron factores latentes de velocidad y en esos factores no sólo pesaban tareas cognitivas elementales, sino también medidas de funciones ejecutivas similares a las tareas de *updating* aquí expuestas. Y, consecuente con esto, ciertas propuestas teóricas de la VITR sugieren que son precisamente las fluctuaciones en las funciones ejecutivas la posible causa de la variabilidad intra-sujeto en los TR (Bunce y cols., 2004; West y cols., 2002).

Ullén, Forsman, Blom, Karabanov y Madison (2008) han investigado los sustratos neuroanatómicos compartidos por la variabilidad intra-individual y por la capacidad intelectual, encontrando que ambas variables correlacionaban conjuntamente con el volumen en regiones prefrontales de la materia blanca. La variabilidad mostró correlaciones negativas, mientras que la capacidad intelectual, evaluada mediante el test de Raven, correlacionó positivamente con el volumen de MB en las regiones mencionadas; y ambas variables correlacionaron negativamente entre sí. Sin embargo, la aproximación a la medición de la variabilidad intra-individual de estos autores difiere sustancialmente de la que se ha considerado en nuestro trabajo, puesto que no emplearon una TCE habitual, sino una tarea de mantenimiento del ritmo en la que los participantes debían golpear una superficie al ritmo marcado por un metrónomo y continuar golpeando durante un cierto tiempo después de la parada del metrónomo. Aunque atípica, la propuesta de Ullén y cols. (2008) resulta interesante en la medida en que podría estar capturando sincronía de la actividad cortical (Traub, Bibbig, LeBeau, Buhl y Whittington, 2004). Esta sincronía parece estar ligada a funciones cognitivas como memoria de trabajo y atención (Singer, 1999; Fries, 2005; Uhlhaas y Singer,

2006), y la sincronía o estabilidad de estas redes funcionales podría estar relacionada con una mayor integridad de las conexiones prefrontales.

Por último, conviene resaltar que ciertos tractos de la materia blanca detectados aquí como relevantes para la eficiencia de procesamiento han sido también asociados en investigaciones previas con la capacidad intelectual y con la memoria de trabajo. Jung y Haier (2007) propusieron el modelo P-FIT (*parieto-frontal integration theory*), el cual integra las investigaciones previas sobre neuroimagen e inteligencia y sugiere la existencia de una red cerebral distribuida en la que la integridad de ciertos tractos de la materia blanca, y en especial la del fascículo arcuado, resultaría relevante para el rendimiento cognitivo. Como se ha visto, el fascículo arcuado es una de las fibras de asociación relevantes para la eficiencia de procesamiento según nuestros resultados. Yu y cols. (2008) también resaltaron el papel del fascículo arcuado en la capacidad intelectual. Por otra parte, Tamnes y cols. (2010) encontraron relaciones significativas entre la capacidad intelectual e indicadores de IMB en el tracto corticoespinal, la radiación talámica anterior, el fascículo arcuado y el FLI del hemisferio izquierdo. La memoria de trabajo apenas ha sido estudiada en relación con la integridad de la materia blanca, pero existen evidencias que apuntan precisamente a la relevancia del fascículo arcuado en relación al rendimiento en tareas de MT (Karlsgodt y cols., 2010).

Consideraciones, limitaciones técnicas e investigación futura

El presente trabajo no está exento de limitaciones, que serán revisadas en las siguientes líneas. Asimismo, conviene tener en cuenta una serie de consideraciones acerca de los análisis efectuados y, en general, acerca de nuestra manera de proceder. Por último, discutiremos brevemente las propuestas de investigación que permitirán dar continuidad al trabajo aquí realizado.

Anisotropía fraccional vs. difusividades direccionales

Como se ha visto, en los análisis llevados a cabo se ha inspeccionado no sólo la

anisotropía fraccional, sino también las difusividades axial y radial, con la intención de ganar información acerca de la relación entre AF y las variables cognitivas estudiadas. Esta manera de proceder debe ser comentada. Por lo general, esta estrategia tiene por objetivo comprobar si el nivel de mielinización, supuestamente capturable mediante la difusividad radial -pero no mediante la axial-, es el factor explicativo de la relación entre AF y la variable investigada. No obstante, los resultados que se derivan de esta operación no tienen una sencilla interpretación. Debe tenerse en cuenta que DA y DR son medidas "absolutas" de la difusión en el vóxel y, por lo tanto, resulta complicado explicar qué implica una mayor difusividad fuera del contexto de una medida relativa como es AF. Es decir, una elevada difusividad radial *per se* podría estar relacionada con una reducida mielinización -en cuyo caso la magnitud de DA en ese vóxel sería relativamente similar a la de DR-, pero también con una elevada mielinización -en el supuesto de que la magnitud de DA fuese mayor que DR. En consecuencia, hemos sido prudentes a la hora de interpretar los resultados arrojados por el análisis de las difusividades direccionales y se ha prestado más atención a la anisotropía fraccional. Si se observan los resultados de DA y DR en aquellas regiones donde AF es significativa podrá comprobarse que, por lo general, el solapamiento entre AF y DR es superior al de AF y DA; no obstante, los indicadores de difusividad direccional muestran resultados significativos en regiones no detectadas por los análisis de AF y, en esos casos, su significado es difícil de discernir; creemos que no es recomendable interpretar tales resultados hasta que se disponga de una explicación teórica más robusta acerca de esos indicadores, así como de un mayor cuerpo de evidencias sobre su relación con variables cognitivas.

Limitaciones técnicas de la adquisición, procesado y análisis de DTI

Una serie de las limitaciones de la presente investigación tiene relación con la técnica de adquisición de imágenes y con su correspondiente procesamiento.

- En primer lugar, el protocolo de adquisición empleado incluye un número reducido de direcciones de gradiente, así que no es posible asegurar la estabilidad de las medidas de anisotropía; esta adquisición debería ser mejorada en futuras ocasiones. En segundo

lugar, sería conveniente llevar a cabo adquisiciones de cabeza completa para garantizar el éxito de las deformaciones de la fase de procesamiento; no obstante, esto no parece haber supuesto un problema significativo.

- En cuanto al procesamiento de las imágenes de difusión, una limitación asociada al modelo de tensor de difusión es la incapacidad para estimar adecuadamente la dirección de fibras que se cruzan en algún punto del cerebro. Otras figuras más complejas, que requieren la adquisición de un número más elevado de direcciones de difusión (por ejemplo, *q-ball*, Tuch y cols., 2003; o espectro de difusión, Schmahmann y cols., 2007), permiten estimar más de una fibra en cada vóxel e incrementarían la potencia de los análisis.

- Un tercer aspecto que conviene perfeccionar es el método confirmatorio utilizado para ganar información anatómica sobre los resultados obtenidos a nivel de vóxel. En lugar de utilizar ROI sería preferible aplicar un análisis de tractografía en espacio nativo, más sensible a la trayectoria real de las fibras y no limitado exclusivamente a promediar los valores del esqueleto de AF que caen dentro de esa región. Estos análisis están siendo ya realizados.

- Una observación que consideramos necesaria sobre estos análisis y, en general, sobre la manera habitual de proceder en este tipo de estudios, es la no aplicación de métodos de control de casos extremos (*outliers*) en los valores de anisotropía a nivel de vóxel. No hay actualmente ningún protocolo de dominio público que incluya este paso entre sus distintas fases, pero sería conveniente implementarlo para conseguir resultados más replicables entre distintos estudios, ya que ayudaría a reducir los potenciales resultados obtenidos por peculiaridades de la muestra.

- Aunque ha sido resaltado en la introducción, conviene insistir en las limitaciones de la anisotropía fraccional como indicador de la integridad de la materia blanca. La anisotropía fraccional puede ser sensible a cambios o diferencias en mielinización, pero también lo es a otras estructuras microscópicas que no pueden ser interpretadas en términos de integridad; por tanto, es necesaria una llamada a la cautela a la hora de considerar este tipo de investigaciones.

Investigaciones a corto, medio y largo plazo

La labor investigadora llevada a cabo en esta tesis doctoral, así como los resultados obtenidos, sugieren la puesta en marcha de diferentes vías de trabajo:

- A pesar de que aquí se ha considerado la velocidad y eficiencia de procesamiento en el contexto de la capacidad intelectual, éste ha servido exclusivamente como marco teórico y los análisis no han indagado en los sustratos neurofisiológicos potencialmente compartidos por aquéllas. La aplicación de técnicas estadísticas de conjunción de imágenes (Friston, Penny y Glaser, 2005) permitirán analizar en qué medida la eficiencia de procesamiento, la capacidad intelectual y la memoria de trabajo comparten sustratos biológicos relevantes relacionados con la integridad de la materia blanca.
- Se deberá prestar atención a la información obtenida mediante modalidades estructurales de IRM, disponibles para la muestra analizada. Pese a que esta tesis doctoral ha tenido como objetivo poner a prueba una hipótesis muy específica -la relación entre IMB, VP y EP-, será necesario analizar la relación entre las variables cronométricas y diferencias individuales regionales en la estructura cortical y subcortical. En esta línea, Bruner, Martin-Loeches, Burgaleta y Colom (in press) mostraron evidencias según las cuales la velocidad de procesamiento fue la única variable cognitiva, de entre todas las capturadas en esta muestra, que mostró una asociación con la forma cerebral. Más específicamente, se detectaron respuestas más rápidas en aquellos sujetos con regiones fronto-parietales más protuberantes, áreas frontales más achatadas y estructuras subcorticales situadas en una posición relativamente inferior. Estos patrones geométricos podrían indicar relaciones entre la disposición y longitud de los tractos de MB y la velocidad, que deberán ser puestas a prueba mediante análisis de tractografía.
- Conviene destacar también que se ha empleado una muestra de estudiantes universitarios y dentro de un rango de edad reducido. Por tanto, es conveniente replicar esta investigación en muestras más representativas de la población general, así como en distintos rangos de edad. Al mismo tiempo, la proporción de mujeres y hombres se

encuentra en cierto desequilibrio, aspecto que debería considerarse también en futuros reclutamientos de participantes. En último lugar, será deseable replicar estos resultados en muestras sometidas a distintos protocolos de adquisición de IRM y en diferentes escáneres.

CONCLUSIÓN

La relación negativa entre la variabilidad intra-individual del TR y la integridad de la materia blanca es un hallazgo novedoso y de interés. Los resultados subrayan la relevancia de la integridad en fibras de asociación y proyección, especialmente en el hemisferio izquierdo. Estos resultados son consistentes con la investigación previa sobre TR e integridad de la materia blanca, aunque en nuestros resultados es la variabilidad intra-individual, y no el tiempo de reacción promedio, la variable que resulta significativamente relacionada con la integridad de la materia blanca. Una explicación a este patrón de resultados, soportada por la relación entre variables cognitivas y psicométricas, es que la eficiencia de procesamiento es la variable que da cuenta de la relación entre las tareas de velocidad y la capacidad, por un lado; y entre las primeras y la integridad de la materia blanca, por otro. En este sentido, nuestros resultados son coherentes con la teoría clásica de Miller (1994), quien propuso que una menor cantidad de mielina recubriendo los axones neuronales podría subyacer a los errores de transmisión de las señales en el funcionamiento del sistema nervioso, lo que se vería reflejado en la variabilidad de las medidas de la eficiencia de los procesos cerebrales. Esta perspectiva es divergente, aunque no incompatible, con las hipótesis que entienden la mielinización axonal como un mero acelerador del procesamiento de la información. En su lugar, se propone aquí una relación de bajo nivel entre eficiencia del procesamiento de la información y las capacidades cognitivas.

REFERENCIAS

- Ackerman, P.L., Beier, M.E., Boyle, M.O. (2002). Individual differences in WM within a nomological network of cognitive and perceptual speed abilities. *JEP: General*, 131(4), 567-589.
- Anderson, M. (1992). *Intelligence and development: a cognitive theory*. Oxford: Blackwell.
- Andersson, J., Smith, S., Jenkinson, M. (2008). FNIRT - FMRIB's Non-linear Image Registration Tool. *Human Brain Mapping 2008*, Poster #496.
- Anstey, K. J., Mack, H. A., Christensen, H., Li, S. L., Reglade-Meslin, C., Maller, J., Kumar, R., Dear, K., Easteal, S., Sachdev, P. (2007). Corpus callosum size, reaction time speed and variability in mild cognitive disorders and in a normative sample. *Neuropsychologia*, 45, 1911-1920.
- Asato, M. R., Terwilliger, R., Woo, J., Luna, B. (2010). White matter development in adolescence: A DTI study. *Cerebral Cortex*, 20, 2122-2131.
- Ashburner, J., Friston, K., (2000). Voxel-based morphometry—The methods. *NeuroImage* 11, 805–821.
- Baddeley, A. D. (1968). A three-minute reasoning test based on grammatical transformation. *Psychonomic Science*, 10, 341-342.
- Baddeley, A.D. y Hitch, G. (1974). Working memory. En G.H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (vol. 8) (pp. 47-89). NY: Academic Press.
- Barazany, D., Bassar, P.J., Assaf, Y. (2009). In vivo measurement of axon diameter distribution in the corpus callosum of rat brain. *Brain* 132, 1210–1220.
- Barret, P. T. & Eysenck, H. J. (1992a). Brain electrical potentials and intelligence. En A. Gale y M. Eysenck (Eds.), *Handbook of individual differences: Biological perspectives*. New York: Wiley.
- Barret, P. T. & Eysenck, H. J. (1992b). Brain evoked potentials and intelligence: The Hendrickson paradigm. *Intelligence*, 16, 361-381.
- Barret, P. T. & Eysenck, H. J. (1993). Sensory nerve conduction and intelligence: A replication. *Personality and Individual Differences*, 15 (3), 249-260.
- Barret, P. T. & Eysenck, H. J. (1994). The relationship between evoked potential component amplitude, latency, contour length, variability, zero-crossing, and psychometric intelligence. *Personality and Individual Differences*, 16, 3-32.
- Basser, P., Matiello, J., Le Bihan, D. (1994). Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of Magnetic Resonance*, B 103, 247–254.
- Basser, P.J., & Jones, D.K. (2002). Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and

data analysis - a technical review. *NMR Biomedicine*, 15, 456–467.

Bates, T. C. & Eysenck, H. J. (1993). String length, attention and intelligence: Focussed attention reverses the string length-IQ relationship. *Personality and Individual Differences*, 15 (4), 363-371.

Bates, T. C., Stough, C., Mangan, G., Pellet, O. (1995). Intelligence and complexity of the averaged evoked potential: An attentional theory. *Intelligence*, 20, 27-39.

Baumeister, A. A. (1998). Intelligence and the “personal equation”. *Intelligence*, 26, 255–265.

Beaulieu, C., & Allen, P.S. (1994). Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. *Magnetic Resonance Medicine*, 31, 394–400.

Behrens, T.E., Berg, H.J., Jbabdi, S., Rushworth, M.F., Woolrich, M.W., (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: what can we gain? *NeuroImage*, 34, 144–155.

Bellgrove, M. A., Hester, R., Garavan, H. (2004). The functional neuroanatomical correlates of response variability: evidence from a response inhibition task. *Neuropsychologia*, 42, 1910-1916.

Benes, F. M. (1989). Myelination of cortical-hippocampal relays during late adolescence. *Schizophrenia Bulletin*, 15, 585-5930.

Bennett, I. J., Madden, D. J., Vaidya, C. J., Howard, J. H., Jr., Howard, D. V. (2009). Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy aging. *Human Brain Mapping*.

Bennett, G. K., Seashore, H. G., Wesman, A. G. (1974). *Differential Aptitude Tests, Form A*. New York: Psychology Corporation.

Berkson, G., & Baumeister, A. (1967). Reaction time variability of mental defectives and normal. *American Journal of Mental Deficiency*, 71, 262–266.

Black, J.A., Fields, R.D., Waxman, S.G. (1988). Macromolecular structure of axonal membrane in the optic nerve of the jimpy mouse. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 47, 588-598.

Blinkhorn, S. H. & Hendrickson, D. E. (1982). Average evoked responses and psychometric intelligence. *Nature*, 295, 596-597.

Böhr, S., Güllmar, D., Knab, R., Reichenbach, J. R., Witte, O. W., Haueisen, J. (2007) Fractional anisotropy correlates with auditory simple reaction time performance. *Brain Research*, 1186, 194-202.

Brody, N. (1992). *Intelligence*, 2nd ed. San Diego: Academic Press.

Bruner, J. (1990). *Acts of meaning*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Bruner, E., Martín-Loeches, M., Burgaleta, M., Colom, R. (in press). Midsagittal brain shape correlation with intelligence and cognitive performance. *Intelligence*.

doi:10.1016/j.intell.2011.02.004

- Bunce, D. J., MacDonald, S. W., Hultsch, D. F. (2004). Inconsistency in serial choice decision and motor reaction times dissociate in younger and older adults. *Brain and Cognition*, 56, 320-327.
- Bunce, D., Anstey, K. J., Christensen, H., Dear, K., Wen, W., Sachdev, P. (2007). White matter hyperintensities and within-person variability in community-dwelling adults aged 60-64 years. *Neuropsychologia*, 45, 2009–2015.
- Burgaleta, M. & Colom, R. (2008). Short-term storage and mental speed account for the relationship between working memory and fluid intelligence. *Psicothema*, 20 (4), 780-785.
- Burgmans, S., Gronenschild, E. H. B. M., Fandakova, Y., Shing, Y. L., van Boxtel, M. P. J., Vuurman, E. F. P. M., Uylings, H. B. M., Jolles, J., Raz, N. (2011). Age differences in speed of processing are partially mediated by differences in axonal integrity. *NeuroImage* (ePub ahead of print).
- Burns, N. R., Nettelbeck, T., Cooper, C. (1996). The string measure of the event-related potential, IQ and inspection time. *Personality and Individual Differences*, 21 (4), 563-572.
- Burns, N. R., Nettelbeck, T., Cooper, C. (2000). Event-related potentials correlates of some human cognitive ability constructs. *Personality and Individual Differences*, 29, 157-168.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 1-47.
- Cahill, G.M. & Menaker, M. (1989). Responses of suprachiasmatic nucleus to retinohypothalamic tract volleys in a slice preparation of the mouse hypothalamus, *Brain Research*, 479 (1989) 65-75.
- Carroll, J. B. (1991). No demonstration that g is not unitary, but there's more to the story: Comment on Kranzer and Jensen. *Intelligence*, 15, 423-436.
- Carroll, J. B. (1993). *Human cognitive abilities*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Carroll, J. B. (1994). Constructing a Theory from data. En D. K. Detterman (ed.): *Current topics in human intelligence*. Vol. 4: *Theories of intelligence*. Norwood, New Jersey: Ablex Publishing Corporation.
- Case, R., Kurland, D. M., Goldberg, J. (1982). Operational efficiency and the growth of short-term memory span. *Journal of Experimental Child Psychology*, 33, 386–404.
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Scheres, A., Di Martino, A., Walters, J. R. (2005). Varieties of attention-deficit/hyperactivity disorder-related intraindividual variability. *Biological Psychiatry*, 57, 1416-1423.
- Catani, M., Howard, R. J., Pajevic, S., Jones, D. K. (2002). Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*, 17, 77–94.
- Catani, M., & Ffytche, D. H. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*, 128, 2224–2239.

- Cattell, J. M. (1890). Tests mentales y medida. En J. M. Gondra (comp.). La psicología moderna (1982). Bilbao: Desclee de Brouwer.
- Cattell, R. B. (1987). Intelligence; their structure, growth and action. Amsterdam: North-Holland.
- Chalke, F. C. & Ertl, J. P. (1965). Evoked potentials and intelligence. *Life Science*, 4, 13-19.
- Charlton, R. A., Landau, S., Schiavone, F., Barrick, T. R., Clark, C. A., Markus, H. S., Morris, R. G. (2008). A structural equation modeling investigation of age-related variance in executive function and DTI measured white matter damage. *Neurobiology of Aging*, 29, 1547–1555.
- Chase, T. N., Fedio, P., Foster, N. L., Brooks, R., Di Chiro, G., Mansi, L. (1984). Wechsler adult intelligence scale performance: Cortical localization by fluorodeoxyglucose F18-positron emission tomography. *Archives of Neurology*, 41(12), 1244-1247.
- Chavhan, G. B. (2007). MRI made easy. UK: Anshan.
- Chiang, M. C., Barysheva, M., Shattuck, D. W., Lee, A. D., Madsen, S. K., Avedissian, C., Klunder, A. D., Toga, A. W., McMahon, K. L., de Zubicaray, G. I., Wright, M. J., Srivastava, A., Balov, N., Thompson, P. M. (2009): Genetics of brain fiber architecture and intellectual performance. *Journal of Neuroscience*, 29, 2212–2224.
- Choi, C. H., Lee, J. M., Koo, B. B., Park, J. S., Kim, D. S., Kwon, J. S., Kim, I. Y. (2010). Sex differences in the temporal lobe white matter and the corpus callosum: a diffusion tensor tractography study. *Neuroreport*, 21 (1), 73
- Coles, M., Gratton, G., Fabiani, M. (1990). Event-Related Potentials. En J. T. Caccioppo & L. J. Tassinary (Eds.), *Principles of Psychophysiology*. New York: Cambridge University Press.
- Colom, R., Flores-Mendoza, C., Rebollo, I. (2003). WM and Intelligence. *Personality and Individual Differences*, 34, 33-39.
- Colom, R., Rebollo, I., Palacios, A., Juan-Espinosa, M., Kyllonen, P. (2004). WM is (almost) perfectly predicted by g. *Intelligence*, 32, 277-296.
- Colom, R., Rebollo, I., Abad, F., Shih, P. C. (2006). Simple span tasks, complex span tasks. and cognitive abilities: A re-analysis of key studies. *Memory and Cognition*, 34, 158–171.
- Colom, R., Abad, F. J., Quiroga, M. A., Shih, P. C., Flores-Mendoza, C. (2008). Working memory and intelligence are highly related constructs, but why?. *Intelligence*, 36, 584-606.
- Colom, R., & Quiroga, M.A. (2009). Neuroticism, intelligence, and intra-individual variability in elementary cognitive tasks: Testing the mental noise hypothesis. *Psicothema*, 21 (3), 403-408.
- Conturo, T. E., Lori, N. F., Cull, T. S., Akbudak, E., Snyder, A. Z., Shimony, J. S.,

- McKinstry, R. C., Burton, H., Raichle, M. E. (1999). Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 10422–10427.
- Conway, A.R.A., Kane, M.J., Engle, R.W. (1999). Is Spearman's g determined by speed or WMC? Book Review of Jensen on Intelligence-g-Factor. *Psychology*, 10, (074), article 16.
- Conway, A.R.A., Cowan, N., Bunting, M.F., Theriault, D.J., Minkoff, S.R.B. (2002). A latent variable analysis of WMC, STMC, PS, and general intelligence. *Intelligence*, 30(2), 163-183.
- Coscolluela, A. (1990). Rendimiento escolar, inteligencia y velocidad de procesamiento de la información. Tesis Doctoral. UB.
- Dalte, A., Rasmussen, K., Jensen, J., Persson, B., Lindgren, M., Lundqvist, A., Wirsén-Meurling, A., Ingvar, D. H., Levander, S. (1997). Prisoners use an inflexible strategy in a continuous performance test: A replication. *Personality and Individual Differences*, 23, 1-7.
- Daneman, M. & Carpenter, P.A. (1980). Individual differences in WM and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 19(4), 450-466.
- Danthiir, V., Wilhelm, O., Schulze, R., Roberts, R. D. (2005). Factor structure and validity of paper-and-pencil measures of mental speed: Evidence for a higher-order model?. *Intelligence*, 33, 491 -514.
- Dauguet, J., Peled, S., Berezovskii, V., Delzescaux, T., Warfield, S. K., Born, R., Westin, C. F. (2007). Comparison of fiber tracts derived from in-vivo DTI tractography with 3D histological neural tract tracer reconstruction on a macaque brain. *Neuroimage*, 37, 530–538.726.
- de Juan-Espinosa, M. (1997). Geografía de la inteligencia humana. Las aptitudes cognitivas. Madrid: Pirámide.
- Deary, I. J. (1994). Sensory discrimination and intelligence: postmortem or resurrection? *American Journal of Psychology*, 107, 95-115.
- Deary, I. J. (1996). Reductionism and intelligence: the case of inspection time. *Journal of Biosocial Science*, 28, 405-423.
- Deary, I.J., & Caryl, P.G. (1997). Neuroscience and human intelligence differences. *Trends in Neuroscience*, 20, 365-371.
- Deary, I. J., Austin, E. J., Caryl, P. G. (2000). Testing versus understanding human intelligence. *Psychology Public Policy and Law*, 6(1), 180-190.
- Dixon, R. A., Garrett, D. D., Lentz, T. L., MacDonald, S. W. S., Strauss, E., Hultsch, D. F. (2007). Neurocognitive markers of cognitive impairment: Exploring the roles of speed and inconsistency. *Neuropsychology*, 21, 381–399.
- Donders, F. C. (1969). On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*, 30, 412-431 (Traducción al inglés del artículo original publicado en 1868).
- Dougherty, T. M., & Haith, M. M. (1997). Infant expectations and reaction time as

predictors of childhood speed of processing and IQ. *Developmental Psychology*, 33, 146–155.

Duchek, J. M., Balota, D. A. (2005). Failure to control prepotent pathways in early-stage dementia of the Alzheimer type: Evidence from dichotic listening. *Neuropsychology*, 19, 687–695.

Dustman, R. E. & Beck, E. C. (1972). Relationship of intelligence to visually evoked responses. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 33, 254-272.

Edgington, T., & Rusted, J.M. (2003). Separate and combined effects of scopolamine and nicotine and retrieval-induced forgetting. *Psychopharmacology*, 170, 351-357.

Egan, V. & Deary, I. J. (1992). Are specific inspection time strategies prevented by concurrent tasks? *Intelligence*, 16, 151-167.

Engel, R. & Henderson, N. B. (1973). Visual evoked responses and IQ scores at school age. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 15, 136-145.

Engle, R. W., Kane, M. J., Tuholski, S. W. (1999). Individual differences in working memory capacity and what they tell us about controlled attention, general fluid intelligence, and functions of the prefrontal cortex. En A. Miyake & P. Shah (Eds.), *Models of working memory*. Cambridge: Cambridge University Press.

Engle, R. W. (2002). Working memory as executive attention. *Current Directions in Psychological Science*, 11(1), 19-23.

Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of target letter in a non-search task. *Perception and Psychophysics*, 16, 143–149.

Erlt, J. & Shaffer, E. (1969). Brain responses correlates of psychometric intelligence. *Nature*, 233, 421-422.

Evans, A. C., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L., Peters, T. M. (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Proceedings of the IEEE - Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, 1813-1817.

Eysenck, H. J. (1982). *A model for intelligence*. New York: Springer-Verlag.

Eysenck, H. J. (1985). Psychophysiology and the measurement of intelligence. En C. R. Reynolds & V. I. Wilson (Eds.), *Methodological and statistical advances in the study of individual differences*. New York: Plenum.

Eysenck, H. J. (1986). The theory of intelligence and the psychophysiology of cognition. En R. Sternberg (Ed.), *Advances in the psychology of human intelligence* (Vol. 3). Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

Eysenck, J. J. (1987). Intelligence and reaction time: The contribution of Arthur Jensen. En S. Modgil y C. Modgil (eds.), *Arthur Jensen: consensus and controversy*. New York: Falmer.

Fazekas, F., Kleinert, R., Offenbacher, H., Schmidt, R., Kleinert, G., Payer, F., y cols. (1993). Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities.

Neurology, 43, 1683–1689.

Fernando, M. S., O'Brien, J. T., Perry, R. H., English, P., Forster, G., McMeekin, W., Slade, J. Y., Golkhar, A., Matthews, F. E., Barber, R., Kalaria, R. N., Ince, P. G. (2004). Comparison of the pathology of cerebral white matter with post-mortem magnetic resonance imaging (MRI) in the elderly brain. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 30, 385–95.

Fieandt, K. von, Huhtala, A., Kullberg, P., Saarl, K. (1956). Personal tempo and phenomenal time at different age levels. Reports from the Psychological Institute, No. 2, University of Helsinki.

Filley, C. M. (2005). White matter and behavioral neurology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1064, 162–183.

Flehming, H. C., Steinborn, M., Langner, R., Scholz, A., Westhoff, K. (2007). Assessing intraindividual variability in sustained attention: reliability, relation to speed and accuracy, and practice effects. *Psychology Science*, 49, 132–149.

Floresco, S.B., Grace, A.A. (2003). Gating of hippocampal-evoked activity in prefrontal cortical neurons by inputs from the mediodorsal thalamus and ventral tegmental area. *Journal of Neuroscience*, 23, 2930-2943.

Foster, R.E., Connors, B.W., Waxman, S.G. (1982). Rat optic nerve: electrophysiological, pharmacological and anatomical studies during development. *Developmental Brain Research*, 3, 371-385.

Frearson, W. & Eysenck, H. J. (1986). Intelligence, reaction time, and a "odd-man-out" RT paradigm. *Personality and Individual Differences*, 7, 807-817.

Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Science*, 474–480.

Friston, K. J. (2006). *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Amsterdam, The Netherlands: Academic Press.

Friston, K. J., Penny, W. D., Glaser, D. E. (2005). Conjunction revisited. *NeuroImage*, 25, 661.

Fry, A.F. & Hale, S. (1996). PS, WM, and general fluid intelligence: evidence for a developmental cascade. *Psychological Science*, 7(4), 237-241.

Fry, A. F., & Hale, S. (2000). Relationships among processing speed, working memory, and fluid intelligence in children. *Biological Psychology*, 54, 1–34.

Galton, F. (1883). *Inquiries into human faculty and its development*. Londres: MacMillan.

Genovese, C. R., Lazar, N., Nichols, T. E. (2002). Thresholding of Statistical Maps in Functional Neuroimaging Using the False Discovery Rate. *NeuroImage*, 15, 870-878.

Geschwind, N. (1965). Disconnexion syndromes in animals and man. *Brain*, 88, 237–294.

Gold, B. T., Powell, D. K., Xuan, L., Jiang, Y., & Hardy, P. A. (2007). Speed of lexical decision correlates with diffusion anisotropy in left parietal and frontal white matter:

evidence from diffusion tensor imaging. *Neuropsychologia*, 45, 2439–2446.

Goldman-Rakic, P.S. (1988). Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 11, 137–156.

Good, C., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R., Friston, K., Frackowiak, R. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14 (1), 21–36.

Gottfredson, L.S. (1997). Mainstream science on intelligence: an editorial with 52 signatories, history, and bibliography. *Intelligence* 24, 13–23.

Grabner, R. H., Ansari, D., Reishofer, G., Stern, E., Ebner, F., Neuper, C. (2007). Individual differences in mathematical competence predict parietal brain activation during mental calculation. *NeuroImage*, 38, 346–356.

Gregory, T., Nettelbeck, T., Howard, S., Wilson, C. (2009). A test of the cascade model in the elderly. *Personality and Individual Differences*, 46, 71–73.

Gunning-Dixon, F. M., Brickman, A. M., Cheng, J. C., Alexopoulos, G. S. (2009). Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24, 109–117.

Gustafsson, J. (1984). A unifying model for the structure of intellectual abilities. *Intelligence*, 8, 179–203.

Gustafsson, J. (1988). Hierarchical models of individual differences in cognitive abilities. En R. J. Sternberg (ed.): *Advances in the psychology of human intelligence*, vol. 4. New Jersey: LEA.

Haier, R. J., Siegel, B., Tang, C., Abel, L., Buchsbaum, M. S. (1992). Intelligence and changes in regional cerebral glucose, metabolic rate following learning. *Intelligence*, 16, 415–426.

Hale, S. & Jansen, J. (1994). Global processing-time coefficients characterize individual and group differences in cognitive speed. *Psychological Science*, 5, 384–389.

Hashemi, R. H., Bradley, W. G., Lisanti, C. (2004). *MRI: The Basics*, 2nd edition. Philadelphia: Williams & Wilkins.

Hendrickson, D. E. & Hendrickson, A. E. (1980). The biological basis of individual differences in intelligence. *Personality and Individual Differences*, 1, 3–33.

Hendrickson, D. E. & Hendrickson, A. E. (1982). The biological basis of intelligence. Part I: Theory et Part II: Measurement. En H. J. Eysenck (Ed.), *A model of intelligence*. Berlin: Springer-Verlag.

Herrmann, C. S., & Knight, R. T. (2001). Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25(6), 465–476.

Hick, W. E. (1952). On the rate of gain of information. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 4(1), 11–16.

Hillyard, S. A. & Kutas, M. (1983). *Electrophysiology of cognitive processing*. Annual

Review Psychology, 4, 11-26.

Hogan, A. M., Vargha-Khadem, F., Saunders, D. E., Kirkham, F. J., Baldeweg, T. (2006). Impact of frontal white matter lesions on performance monitoring: ERP evidence for cortical disconnection. *Brain*, 129, 2177-2188.

Holmes, AP, Blair, RC, Watson, JDG, Ford, I. (1996). Nonparametric Analysis of Statistic Images from Functional Mapping Experiments. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 16(1), 7–22.

Horn, J. (1985). Remodeling old models of intelligence. En Wolman, B. B. (ed): *Handbook of intelligence*. New York: Wiley.

Horn, J. L. & Noll, J. (1994). A system for understanding cognitive capabilities: A theory and the evidence on which it is based. En D. K. Detterman (Ed.), *Current topics in human intelligence*. Vol. 4: Theories of intelligence. Norwood, New Jersey: Ablex Publishing.

Horsfield, M.A., and Jones, D.K. (2002). Applications of diffusion weighed and diffusion tensor MRI to white matter diseases. *NMR Biomedicine*, 15, 570–577.

Huetzel, S. A. & McCarthy, G. (2004). What is odd in the oddball task? Prefrontal córtex is activated by dynamic changes in response strategy. *Neuropsychologia*, 42, 379-386.

Hultsch, D. F., MacDonald, S. W. S., Hunter, M. A., Levy-Bencheton, J., Strauss, E. (2000). Intraindividual variability in cognitive performance in older adults: Comparison of adults with mild dementia, adults with arthritis, and healthy adults. *Neuropsychology*, 14, 588–598.

Hultsch, D. F., MacDonald, S. W. S., Dixon, R. A. (2002). Variability in reaction time performance in younger and older adults. *Journals of Gerontology, series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 57B, 101–115.

Hultsch, D. F., Strauss, E., Hunter, M. A., MacDonald, S. (2008). Intraindividual variability, Cognition, and aging. En F. I. M. Craik & T. A. Salthouse, (Eds.), *The handbook of aging and cognition*. Vol. 3. New York: Psychology Press.

Humphreys, M.S. & Revelle, W. (1984). Personality, motivation, and performance: A theory of the relationship between individual differences and information processing. *Psychological Review*, 91, 153-184.

Hunt, E., Frost, N., Lunneborg, C. (1973). Individual differences in cognition: A new approach to intelligence. En G. H. Bower (Ed.), *Psychology of learning and motivation*, Vol. 7 (87-122). New York: Academic Press.

Hunt, E.B. (1980). Intelligence as an information processing concept. *The British Journal of Psychology*, 71, 449-474.

Hsu, J. L., Leemans, A., Bai, C. H., Lee, C. H., Tsai, Y. F., Chiu, H. C., Chen, W. H. (2007). Gender differences and age-related white matter changes of the human brain: a diffusion tensor imaging study. *NeuroImage*, 39 (2), 566-577.

Jbabdi, S., Behrens, T. E. J., Smith, S. M. (2010). Crossing fibres in tract-based spatial statistics. *Neuroimage*, 49, 249-256.

- Jenkinson, M., Smith, S. (2001): A global optimization method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal*, 5, 143–156
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, J., Smith, S., (2002). Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, 17 (2), 825–841.
- Jensen, A. R. (1982). Reaction time and psychometric *g*. En H. J. Eysenck (ed.), *A model for intelligence*. New York: Springer.
- Jensen, A. R. (1987). Mental chronometry in the study of learning disabilities. *Mental Retardation and Learning Disability Bulletin*, 15, 67-88.
- Jensen, A. R., Larson, G. E., Paul, S. M. (1988). Psychometric *g* and mental processing speed on a semantic verification test. *Personality and Individual Differences*, 9, 243-255.
- Jensen, A. R. (1992). The importance of intraindividual variability in reaction time. *Personality and Individual Differences*, 13, 869–882.
- Jensen, A. R. (1998). *The g factor, The science of mental ability*. Westport, Connecticut: Praeger.
- Jensen, A. R. (2006). *Clocking the mind*. New York: Elsevier.
- Jezzard, P., Matthews, P. M., Smith, S. M. (Eds.) (2001). *Functional MRI: An Introduction to Methods*. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press.
- Johnson, R. (1988). The amplitude of the P300 component of event-related potential. En P. K. Ackles, J. R. Jennings, M. G. Coles (Eds.), *Advances in psychophysiology: A research manual* (Vol. 3). Greenwich, CT: JAI Press.
- Johnson, W., Bouchard Jr., T.J., Krueger, R.F., McGue, M., Gottesman, I.I. (2004). Just one *g*: consistent results from three test batteries. *Intelligence* 32, 95–107.
- Johnson, W., Bouchard, T. (2007). Sex differences in mental ability: A proposed means to link them to brain structure and function. *Intelligence*, 35, 197-209.
- Jones, D.K., Simmons, A., Williams, S.C., Horsfield, M.A. (1999). Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI. *Magnetic Resonance Medicine*, 42, 37–41.
- Jones, D., Symms, M., Cercignani, M., Howard, R. (2005). The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *NeuroImage* 26, 546–554.
- Jones, D. K. (2008). Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Córtex*, 44, 936–952.
- Jung, R. E. y Haier, R. J. (2007). The Parieto- Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: Converging neuroimaging evidence. *Behavioral and Brain Sciences*, 30, 135-187.
- Kail, R. (1993). Processing time decreases globally at an exponential rate during childhood and adolescence. *Journal of Experimental Child Psychology*, 56, 254-265.

- Kail, R. & Salthouse, T.A. (1994). Processing speed as a mental capacity. *Acta Psychologica*, 86, 199–225.
- Kail, R. V. (2007). Longitudinal evidence that increases in processing speed and working memory enhance children's reasoning. *Psychological Science*, 18, 312–313.
- Kane, M.J., & Engle, R.W. (2002). The role of prefrontal cortex in WMC, EA, and General fluid intelligence; an individual –differences perspective. *Psychonomic Bulletin & Review*, 9, 637-671.
- Kane, M. J., Hambrick, D. Z., Tuholski, S. W., Wilhelm, O., Payne, T. W., Engle, R. W. (2004). The generality of working memory capacity: A latent-variable approach to verbal and visuospatial memory span and reasoning. *Journal of Experimental Psychology-General*, 133, 189–217.
- Karlsgodt, K. H., Kochunov, P., Winkler, A. M., Laird, A. R., Almasy, L., Duggirala, R., Olvera, R. L., Fox, P. T., Blangero, J., Glahn, D. C. (2010). A multimodal assessment of the genetic control over working memory. *The Journal of Neuroscience*, 30 (24), 8197-8202.
- Kennedy, K. M., & Raz, N. (2009). Aging white matter and cognition: differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed. *Neuropsychologia*, 47, 916–927.
- Kirkeby, B. S., & Robinson, M. D. (2005). Impulsive behavior and stimulus-response variability in choice reaction time. *Journal of Research in Personality*, 39, 263–277.
- Klahr, D. (1992). Information processing approaches to cognitive development. En M. H. Bornstein y M. E. Lamb (Eds.), *Developmental Psychology: An Advanced Textbook*, 3rd Edition. Hillsdale, New Jersey: Erlbaum.
- Kranzler, J. H. & Jensen, A. R. (1989). Inspection time and intelligence: A meta-analysis. *Intelligence*, 13, 329-347.
- Kranzler, J. H. (1992). A test of Larson and Alderton's (1990) worst performance rule of reaction time variability. *Personality and Individual Differences*, 13, 255-261.
- Kranzler, J. H. & Jensen, A. R. (1991). The nature of psychometric g: Unitary process or a number of independent processes? *Intelligence*, 15, 397-422.
- Kuhn, T. S. (1992). *The trouble with the historical philosophy of science*. Cambridge Mass, Dept. of the History of Science, Harvard University.
- Kutas, M., McCarthy, G., Donchin, E. (1977). Augmenting mental chronometry: The P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 197, 792-795.
- Kyllonen, P. C. (1985). Dimensions of information processing speed. Brooks Air Force Base, TX: Air Force Systems Command, AFHRL-TP-84-56.
- Kyllonen, P.C. & Christal, R.E. (1990). Reasoning ability is (little more than) WMC?! *Intelligence*, 14(4), 389-433.
- Kyllonen, P. C. (2002). g: Knowledge, speed, strategies, or working memory capacity? A systems perspective. En R. J. Sternberg, & E. L. Gigorenko (Eds.), *The general factor of*

intelligence: How general is it? (pp. 415–445). Mahwah, NJ: Erlbaum.

Larson, G.E. & Anderton, D. L.(1990). Reaction Time variability and intelligence: A “worst performance” analysis of individual differences. *Intelligence*, 14, 309–325.

Lawes, I. N., Barrick, T. R., Murugam, V., Spierings, N., Evans, D. R., Song, M., Clark, C. A.. (2008). Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *Neuroimage*, 39, 62–79.

Leth-Steensen, C., Elbaz, Z. K., Douglas, V. I. (2000). Mean response times, variability, and skew in the responding of ADHD children: A response time distributional approach. *Acta Psychologica*, 104, 167-190.

Levine, G., Preddy, D., Thorndike, R. L. (1987). Speed of information processing and level of cognitive ability. *Personality and Individual Differences*, 8, 599-607.

Li, S-C., Aggen, S. H., Nesselroade, J. R., Baltes, P. B. (2001). Short-term fluctuations in elderly people’s sensorimotor functioning predict text and spatial memory performance: The MacArthur Successful Aging Studies. *Gerontology*, 47, 100-116.

Lim, K. & Helpert, J. (2002). Neuropsychiatric applications of DTI—A review. *NMR Biomedicine*, 15, 587 – 593.

Lipton, M. L. (2008). *Totally accessible MRI. A users guide to principles, technology, and applications*. NY: Springer.

Lisman, J. E., & Idiart, M. A. P. (1995). Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science*, 267, 1512–1515.

Lorke, D.E. & Lauer, M. (1990). Gliogenesis and myelination in the optic nerve of trisomy 19 mice. *Acta Anatomica*, 137, 222-233.

Luna, B., Garver, K. E., Urban, T. A., Lazar, N. A., Sweeney, J. A. (2004). Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. *Child Development*, 75, 1357-1372.

MacDonald, S., Nyberg, L., Bäckman, L. (2006). Intra-individual variability in behavior: Links to brain structure, neurotransmission and neuronal activity. *Trends in Neurosciences*, 29(8), 474–480.

Madden, D. J., Whiting, W. L., Huettel, S. A., White, L. E., MacFall, J. R., Provenzale, J. M. (2004). Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: relation to response time. *Neuroimage*, 21, 1174–1181.

Madden, D. J., Spaniol, J., Costello, M. C., Bucur, B., White, L. E., Cabeza, R., Davis, S. W., Dennis, N. A., Provenzale, J. M., Huettel, S. A. (2009). Cerebral white matter integrity mediates adult age differences in cognitive performance. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21, 289–302.

Mamah, D., Conturo, T. E., Harms, M. P., Akbudak, E., Wang, L., McMichael, A. R., Gado, M. H., Barch, D. M., Csernansky, J. G. (2010). Anterior thalamic radiation integrity in schizophrenia: A diffusion-tensor imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 183, 144-150.

- Martínez, K. & Colom, R. (2009). Working memory capacity and processing efficiency predict fluid but not crystallized and spatial intelligence: Evidence supporting the neural noise hypothesis. *Personality and Individual Differences*, 46, 281-286.
- McGarry-Roberts, P. A., Stelmack, R., y Campbell, K. B. (1992). Intelligence, reaction times, and ERP. *Intelligence*, 16, 289-313.
- Mecacci, I. & Spinelli, D. (1999). The evaluation of experimental data in neuropsychology. En G. Denes & L. Piazzamiglio (Eds.), *Handbook of clinical and experimental neuropsychology*. East Sussex, UK: Psychology Press.
- Mesulam, M. M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology*, 28, 597-613.
- Mesulam, M. (2000). Brain, mind, and the evolution of connectivity. *Brain Cogn.* 42, 4-6.
- Miller, L. T. & Vernon, P. A. (1992). The general factor in short-term memory, intelligence, and reaction time. *Intelligence*, 22, 155-190.
- Miller, L. T. & Vernon, P. A. (1996). Intelligence, reaction time, and working memory in 4- to 6-year-old children. *Intelligence*, 22, 155-190.
- Miller, E. M. (1994). Intelligence and brain myelination: A hypothesis. *Personality and Individual Differences*, 17, 803-832.
- Mitchell, A.S., Dairymple-Alford, J.C., Christie, M.A., (2002). Spatial working memory and the brainstem cholinergic innervation to the anterior thalamus. *Journal of Neuroscience*, 22, 1922-1928.
- Miyake, A., & Shah, P. (1999). *Models of working memory*. Cambridge: Cambridge Univeristy Press.
- Miyake, A., Friedman, N.P., Rettinger, D.A., Shah, P., Hegarty, M. (2001). How are visuospatial WM, EF and spatial abilities related? A latent-variable analysis. *JEP: General*, 130, 621-640.
- Mori, S., Crain, B. J., Chacko, V. P., van Zijl, P. C. M. (1999). Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*, 45, 265-269.
- Mori, S., Itoh, R., Zhang, J., Kaufmann, W.E., van Zijl, P.C.M., Solaiyappan, M., Yarowsky, P. (2001). Diffusion tensor imaging of the developing mouse brain. *Magnetic Resonance Medicine*, 46, 18-23.
- Mori, S., Van Zijl, P. C. (2002). Fiber tracking: principle and strategies—a technical review. *NMR Biomedicine*, 15(7-8), 468-480.
- Mori, S., Wakana, S., Nagae-Poetscher, L. M., Van Zijl, P. C. M. (2005). *MRI atlas of human white matter*. Amsterdam: Elsevier.
- Moseley, M. (2002). Diffusion tensor imaging and aging—A review. *NMR Biomedicine*, 15, 553-560.
- Mori, S., & Zhang, J. (2006). *Principles of diffusion tensor imaging and its applications to*

basic neuroscience research. *Neuron*, 51, 527–539.

Murtha, S., Cismaru, R., Waechter, R., Chertkow, H. (2002). Increased variability accompanies frontal lobe damage in dementia. *Journal of International Neuropsychological Society*, 8, 360–372.

Neil, J., Miller, P., Mukherjee, P., Hüppi, P. (2002). Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain—A technical review. *NMR Biomedicine*, 15, 543–552.

Neisser, U. (1967). *Cognitive psychology*. New York: Appleton-Century-Crofts.

Nettelbeck, T. & Burns, N. R. (2010). Processing speed, working memory and reasoning ability from childhood to old age. *Personality and Individual Differences*, 48 (4), 379–384.

Neubauer, A., Freudenthaler, H., Pfurscheller, G. (1995). Intelligence and spatiotemporal patterns of event-related desynchronization (ERD). *Intelligence*, 20, 249–266.

Neubauer, A. C., Fink, A., Schrausser, D. G. (2002). Intelligence and neural efficiency: The influence of task content and sex on the brain-IQ relationship. *Intelligence*, 30, 515–536.

Newell, A., Shaw, J.C., Simon, H.A. (1958). Elements of a theory of human problem-solving. *Psychological Review* 65, pp. 151–166.

Newell, A., & Simon, H. A. (1972). *Human problem solving*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall.

Nichols, TE, & Holmes, AP. (2001). Nonparametric Permutation Tests for Functional Neuroimaging: A Primer with Examples. *Human Brain Mapping*, 15, 1–25.

Nichols, T. E. & Hayasaka, S. (2003). Controlling the Familywise Error Rate in Functional Neuroimaging: A Comparative Review. *Statistical Methods in Medical Research*, 12(5), 419–446.

Nucifora, P. G., Verma, R., Lee, S. K., Melhem, E. R. (2007). Diffusion-tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity. *Radiology*, 245, 367–384.

Park, H.-J., Westin, C.-F., Kubicki, M., Maier, S., Niznikiewicz, M., Baer, A., Frumin, M., Kikinis, R., Jolesz, F., McCarley, R., Shenton, M. (2004). White matter hemisphere asymmetries in healthy subjects and in schizophrenia: a diffusion tensor MRI study. *NeuroImage* 23, 213–223.

Penke, L., Muñoz Maniega, S., Murray, C., Gow, A. J., Valdés Hernández, M. C., Clayden, J. D., Starr, J. M., Wardlaw, J. M., Bastin, M. E., Deary, I. J. (2010). A general factor of brain white matter integrity predicts information processing speed in healthy older people. *The Journal of Neuroscience*, 30 (22), 7569–7574.

Picton, T. W. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 9(4), 456–479.

Pierpaoli, P. & Basser, P. (1996). Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy.

Magn. Reson. Med. 36, 893–906.

"Ping" (2011, 14 de enero). En *Wikipedia. La enciclopedia libre*. Recuperado el 14 de enero de 2011 a las 13:07 horas de <http://es.wikipedia.org/wiki/Ping>

Poffenberger, A. M. (1912). Reaction time to retinal stimulation with special reference to the time lost in conduction through nerve centres. *Archives of Psychology*, 23, 1–73.

Polisch, J. & Martin, S. (1992). P300, cognitive capability, and personality: a correlational study of university undergraduates. *Personality and Individual Differences*, 13, 533-543.

Posner, M., Boies, S., Eichelman, W., Taylor, R. (1969). Retention of visual and name codes of single letters. *Journal of Experimental Psychology*, 81, 10-15.

Rabbitt, P., Osman, P., Moore, B., & Stollery, B. (2001). There are stable individual differences in performance variability, both from moment to moment and from day to day. *Quarterly Journal of Experimental Psychology: Human Experimental Psychology*, 54A, 981-1003.

Rabbitt, P., Scott, M., Lunn, M., Thacker, N., Lowe, C., Pendleton, N., y cols. (2007). White matter lesions account for all age-related declines in speed but not in intelligence. *Neuropsychology*, 21, 363–370.

Raven, J.C., Court, J.H., Raven, J. (1983). *Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales*. H.K. Lewis, London.

Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Acker, J. D. (2007). Vascular health and longitudinal changes in brain and cognition in middle-aged and older adults. *Neuropsychology*, 21, 149–157.

Reed, T. E. & Jensen, A. R. (1992). Conduction velocity in a brain nerve pathway of normal adults correlates with intelligence level. *Intelligence*, 16, 259-272.

Rhodes, L., Dustman, R. E., Beck, E. C. (1969). The visual evoked response: A comparison of bright and dull children. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 27, 364-372.

Roberts, R. D. & Stankov, L. (1999). Individual differences in speed of mental processing and human cognitive abilities: Toward a taxonomic model. *Learning and Individual Differences*, 11, 1-120.

Robinson, D. L. (1993). The EEG and intelligence: An appraisal of methods and theories. *Personality and Individual Differences*, 15 (6), 695-716.

Robinson, D. L. (1997). Age differences, cerebral arousability, and human intelligence. *Personality and Individual Differences*, 23 (4), 601-618.

Robinson, D. L. (1998). Sex differences in brain activity, personality and intelligences: a test of arousal theory. *Personality and Individual Differences*, 25, 1133-1152..

Robinson, M.D., & Tamir, M. (2005). Neuroticism as mental noise: A relation between neuroticism and reaction time standard deviations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 89, 107-114.

- Rorden, C. (2007). MRICroN. <http://www.cabiatl.com/mricro/mricron/>
- Salthouse, T. A. (1991). Mediation of adult age differences in cognition by reductions in working memory and speed of processing. *Psychological Science*, 2, 179–183
- Salthouse, T.A., Meinzig, E.J., (1995). Aging, inhibition, working memory, and speed. *Journal of Gerontology and Biological Psychology. Sci. Soc. Sci.*, 50, 297–306.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103, 403-428.
- Schafer, E. & Marcus, M. M. (1973). Self-stimulation alters human sensory brain responses. *Science*, 181, 175-177.
- Schafer, E. (1982). Neural adaptability: A biological determinant of behavioral intelligence. *International Journal of Neuroscience*, 17, 183-191.
- Schmahmann, J.D. & Pandya, D. N. (2006). *Fiber pathways of the brain*. New York: Oxford University Press.
- Schmahmann, J. D., Pandya, D. N., Wang, R., Dai, G., D’Arceuil, H. E., de Crespigny, A. J., Wedeen, V. J. (2007). Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*, 130, 630–653.
- Schweizer, K. (2005). An overview of research into the cognitive basis of intelligence. *Journal of Individual Differences*, 26 (1), 43-51.
- Shagass, C. (1972). *Evoked brain potentials in psychiatry*. New York: Plenum Press.
- Shagass, C., Roemer, R. A., Straunianis, J. J., Josiassen, R. C. (1981). Intelligence as a factor in evoked potential studies in psychopathology. 1. Comparison of low and high IQ subjects. *Biological Psychiatry*, 11, 1007-1029.
- Shannon, C. E., & Weaver, W. (1949). *The mathematical theory of communication*. Illinois: Urbana, The University of Illinois Press.
- Shin, Y. W., Kim, D. J., Hyon, T., Park, H. J., Moon, W. J., Chung, E. C., Lee, J. M., Kim, I. Y., Kim, S. I., Kwon, J. S. (2005). Sex differences in the human corpus callosum: diffusion tensor imaging study. *Neuroreport*, 16 (8), 795
- Simon, J. R. (1969). Reactions toward the source of stimulation. *Journal of Experimental Psychology*, 81, 174–176.
- Simson, R., Ritter, W., Vaughan, H. G. (1985). Effects of expectation on negative potentials during visual processing. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 62, 25-31.
- Singer, W. (1999). Neuronal synchrony: a versatile code of the definition of relations? *Neuron*, 24, 49–65.
- Slifkin, A. B., & Newell, K. M. (1998). Is variability in human performance a reflection of system noise?. *Current Directions in Psychological Science*, 7, 170–177.
- Smith, C. D., Snowdon, D., Markesbery, W. R. (2000). Periventricular white matter

- hyperintensities on MRI: correlation with neuropathologic findings. *Journal of Neuroimaging*, 10, 13–6.
- Smith, S. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17 (3), 143–155.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., Watkins, K. E., Ciccarelli, O., Cader, M. Z., Matthews, P. M., Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31, 1487-1505.
- Smith, S. M., Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localization in cluster inference. *Neuroimage*, 44, 83–98.
- Song, S.K., Sun, S.W., Ramsbottom, M.J., Chang, C., Russell, J., Cross, A.H. (2002). Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*, 17, 1429–1436.
- Song, S. K., Sun, S. W., Ju, W. K., Lin, S. J., Cross, A. H., Neufeld, A. H. (2003). Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage*, 20, 1714–1722.
- Spearman, C. (1904). General intelligence objectively determined and measured. *American Journal of Psychology*, 15, 201 – 293.
- Stauffer, J.M., Ree, M.J., Caretta, T.R. (1996). Cognitive components tests are not much more than g: An extension of Kyllonen's analysis. *The Journal of General Psychology*, 123, 193-205.
- Sternberg, S. (1966). High speed scanning in human memory. *Science*, 153, 652-654.
- Sternberg, S. (1969). Memory scanning: Mental processes revealed by reaction-time experiments. *American Scientist*, 57, 421-457.
- Stieltjes, B., Kaufmann, W. E., van Zijl, P. C. M., Fredericksen, K., Pearlson, G. D., Mori S. (2001). Diffusion tensor imaging and axonal tracking in the human brainstem. *NeuroImage*, 14, 723–735.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643–662.
- Stuss, D. T., Murphy, K. J., Binns, M. A., Alexander, M. P. (2003). Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. *Brain*, 126, 2363-2380.
- Sun, S. W., Liang, H. F., Le, T. Q., Armstrong, R. C., Cross, A. H., Song, S. K. (2006). Differential sensitivity of in vivo and ex vivo diffusion tensor imaging to evolving optic nerve injury in mice with retinal ischemia. *Neuroimage*, 32, 1195–1204.
- Sun, S. W., Liang, H. F., Schmidt, R. E., Cross, A. H., & Song, S. K. (2007). Selective vulnerability of cerebral white matter in a murine model of multiple sclerosis detected using diffusion tensor imaging. *Neurobiology of Disease*, 28, 30–38.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain.

Thieme Medical Publishers, New York.

Tamnes, C. K., Østby, Y., Walhovd, K. B., Westlye, L. T., Due-Tønnessen, P., Fjell, A. M. (2010). Intellectual abilities and white matter microstructure in development: A diffusion tensor imaging study. *Human Brain Mapping*, 31, 1609-1625.

Tan, Ü., Akgun, A., Komsuoglu, S., Telatar, M. (1993). Inverse relation between nonverbal intelligence and parameters of pattern reversal visual evoked potentials in left-handed male subjects: Importance of right brain and testosterone. *International Journal of Neuroscience*, 71 (1-4), 189-200.

Thorndike, E. L., Bregmamn, E. O., Cobb, M. V., Woodyard, E. (1927/1973). *The measurement of intelligence*. New York: Teachers College, Columbia University/Arno Press.

Thurstone, L. (1938). Primary mental abilities. *Psychometric Monographs*, 1.

Tournier, J.D., Calamante, F., Gadian, D.G., Connelly, A. (2004). Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *Neuroimage*, 23, 1176–1185.

Towse, J. N., Hitch, G. J., Hutton, U. (2002). On the nature of the relationship between processing activity and item retention in children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 82(2), 156 –184.

Traub, R. D., Bibbig, A., LeBeau, F. E., Buhl, E. H., Whittington, M. A. (2004). Cellular mechanisms of neuronal population oscillations in the hippocampus in vitro. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 247–278.

Tuch, D.S., Reese, T.G., Wiegell, M.R., and Wedeen, V.J. (2003). Diffusion MRI of complex neural architecture. *Neuron* 40, 885–895.

Tuch, D. S., Salat, D. H., Wisco, J. J., Zaleta, A. K., Hevelone, N. D., Rosas, H. D. (2005). Choice reaction time performance correlates with diffusion anisotropy in white matter pathways supporting visuospatial attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 12212–12217.

Turken, A., Whitfield-Gabrieli, S., Bammer, R., Baldo, J. V., Dronkers, N. F., Gabrieli, J. D. (2008). Cognitive processing speed and the structure of white matter pathways: convergent evidence from normal variation and lesion studies. *Neuroimage*, 42, 1032–1044.

Uhlhaas, P. J. & Singer, W. (2006). Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*, 52, 155–168.

Ullén, F., Forsman, L., Blom, Ö., Karabanov, A., Madison, G. (2008). Intelligence and variability in a simple timing task share neural substrates in the prefrontal white matter. *The Journal of Neuroscience*, 28 (16), 4238-4243.

Van den Heuvel, D. M., ten Dam, V. H., de Craen, A. J., Admiraal-Behloul, F., Olofsen, H., Bollen, E. L., Jolles, J., Murray, H. M., Blauw, G. J., Westendorp, R. G. J., van Buchem, M. A. (2006). Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. *Journal of*

Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 77, 149–153.

Van der Werf, Y.D., Jolles, J., Witter, M.P., Uylings, H.B. (2003). Contributions of thalamic nuclei to declarative memory functioning. *Córtex* 39, 1047–1062.

Vernon, P. A. (1983). Speed of information processing and general intelligence. *Intelligence*, 7, 53-70.

Vernon, P. A., Nador, S., Kantor, L. (1985). Group differences in intelligence and speed information processing. *Personality and Individual Differences*, 10, 573-576.

Vernon, P. A. & Kantor, L. (1986). Reaction time correlations with intelligence test scores obtained under either timed or untimed conditions. *Intelligence*, 10, 315-330.

Vernon, P. A. (1987). *Speed of information processing and intelligence*. Norwood, New Jersey: Ablex.

Vernon, P.A., Vickett, P., Bazana, G., Stelmack, R. (2000). The neuropsychology and psychophysiology of human intelligence. En R. J. Sternberg (Ed.), *Handbook of Intelligence*. Cambridge: University Press.

Vernooij, M. W., Ikram, M. A., Vrooman, H. A., Wielopolski, P. A., Krestin, G. P., Hofman, A., Niessen, W. J., Van der Lugt, A., Breteler, M. M. B. (2009). White matter microstructural integrity and cognitive function in a general elderly population. *Archives of General Psychiatry*, 66, 545–553.

Vickers, D., Nettelbeck, T., Willson, R. (1972). Perceptual indices of performance: The measurement of inspection time and noise in the visual system. *Perception*, 1, 263-295.

Vogel, F., Kruger, J., Schalt, E., Schnobel, R., Hassling, L. (1987). No consistent relationship between oscillations and latencies of visual and auditory evoked EEG potentials and measures of mental performance. *Human Neurobiology*, 6, 173-182.

Wagenmakers, E. J., van der Maas, H. L. J., Grasman, R. P. P. P. (2007). An EZ-diffusion model for response time and accuracy. *Psychonomic Bulletin & Review*, 14, 3–22.

Walhovd, K. B. & Fjell, A. M. (2007). White matter volume predicts reaction time instability. *Neuropsychologia*, 45, 2277-2284.

Ward, L. M. (2003). Synchronous neural oscillations and cognitive processes. *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 553–559.

Wechsler, D. (1981). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale*. Psychological Corporation, New York.

Wedeen, V.J., Hagmann, P., Tseng, W.Y., Reese, T.G., and Weisskoff, R.M. (2005). Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Med.*, 54, 1377–1386.

Welford, A. T. (1980). Choice reaction time: Basic concepts. En: A. T. Welford (Ed.), *Reaction times* (73-128). London: Academic Press.

West, R. (2001). The transient nature of executive control processes in younger and older

adults. *European Journal of Cognitive Psychology*, 13, 91–105.

West, R., Murphy, K. J., Armilio, M. L., Craik, F. I. M., Stuss, D. T. (2002). Lapses of intention and performance variability reveal age-related increases in fluctuations of executive control. *Brain and Cognition*, 49, 402–419.

Westerhausen, R., Kreuder, F., Dos Santos Sequerira, S., Walter, C., Woerner, W., Wittling, R. A., Schwelger, E., Wittling, W. (2004). Effects of handedness and gender on macro- and microstructure of the corpus callosum and its subregions: a combined high-resolution and diffusion-tensor MRI study. *Cognitive Brain Research*, 21 (3), 418 - 426.

Worsley, K., Evans, A., Marrett, S., Neelin, P. (1992). A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 12, 900–918.

Yakolev P, Lecours A. (1967). The myelinogenetic cycles of regional maturation of the brain. En: A. Minkowski (Ed.), *Symposium on regional development of the brain in early life*. Paris, France: Oxford, Blackwell. p. 3-70.

Yarkoni, T., Barch, D. M., Gray, J. R., Conturo, T. E., Braver, T. S. (2009). BOLD Correlates of Trial-by-Trial Reaction Time Variability in Gray and White Matter: A Multi-Study fMRI Analysis. *PLoS ONE* 4(1): e4257.

Yela, M. (1969). *Rotación de Figuras Macizas*. Madrid: TEA.

Yu, C., Li, J., Liu, Y., Qin, W., Li, Y., Shu, N., Jiang, T., Li, K. (2008): White matter tract integrity and intelligence in patients with mental retardation and healthy adults. *Neuroimage*, 40, 1533–1541.

Zhang, J., Richards, L.J., Yarowsky, P., Huang, H., van Zijl, P.C., Mori, S. (2003). Three-dimensional anatomical characterization of the developing mouse brain by diffusion tensor microimaging. *Neuroimage* 20, 1639–1648.

Zoppelt, D., Koch, B., Schwarz, M., Daum, I., (2003). Involvement of the mediodorsal thalamic nucleus in mediating recollection and familiarity. *Neuropsychologia*, 41 (9), 1160-1170.

ANEXO I. Impreso de consentimiento

COMPROMISO DE PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN EL SEJ2006-07890

Mediante este documento me comprometo expresamente a participar voluntariamente en el estudio SEJ2006-07890, coordinado en España por el Dr. Roberto Colom Marañón, Profesor Titular de la Universidad Autónoma de Madrid.

Este compromiso supone:

Primero, ceder mis datos personales al equipo de investigación coordinado por el Dr. Colom, de modo que se pueda contactar conmigo del modo más conveniente, bien entendido que esos datos serán tratados con la más absoluta confidencialidad.

Segundo, admitir que he sido informado de la ausencia de riesgos para mi salud e integridad física o mental como consecuencia del registro que se realizará durante el estudio.

Tercero, acudir, el día que sea requerido, dentro de la oportuna flexibilidad horaria, al centro en el que se realizará el registro. El centro es el Hospital RUBER INTERNACIONAL, situado en la Colonia Mirasierra de la ciudad de Madrid (C/ La Masó, 38) y, más en concreto, en su SERVICIO DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN.

Cuarto, asumir que mi participación en el estudio será gratificada con una bonificación de 20 € en concepto de viajes y dietas.

Finalmente, autorizar al grupo de investigación a analizar los resultados de mi registro personal, quien, a su vez, se compromete a preservar el carácter confidencial de mis datos personales.

Y para que conste, lo firmo en Madrid a ____ de _____ de 2007

Fdo: _____

DNI: _____

Teléfonos de contacto: _____, _____

E-mail: _____

Dirección particular: _____

ANEXO II. Encuesta de aptitud para la Resonancia Magnética

RESONANCIA MAGNÉTICA

Marque la opción correcta y conteste donde le preguntamos

¿ Le han hecho alguna vez una Resonancia Magnética ?

SI NO

¿ De qué zona ?¿ En qué fecha ?.....

¿En qué centro?

¿La aporta para ésta exploración ?.....

¿ Le han operado alguna vez ?

SI NO

¿ De qué zona anatómica ?

¿En qué fecha ?

Cabeza

.....

Cuello

.....

Tórax

.....

Abdomen

.....

Extremidades

.....

¿ Es alérgico ?

SI NO

¿A qué ?.....

SOLAMENTE PARA MUJERES:

Fecha de la última menstruación/...../.....

Post-menopáusica:

SI NO

¿Está usted embarazada o hay posibilidad de que pueda estarlo?

SI NO

¿Tiene algún dispositivo intrauterino (DIU) o parche?

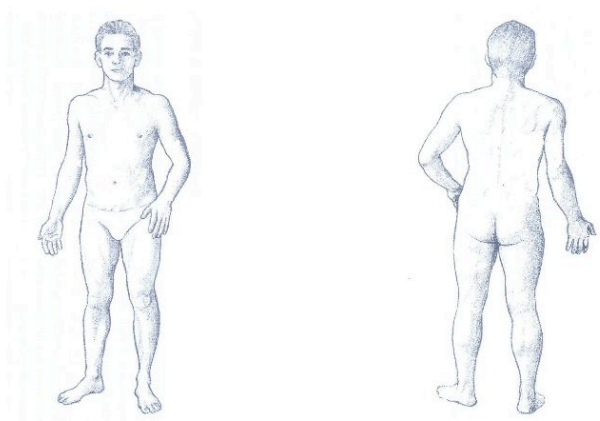
SI NO

RESONANCIA MAGNÉTICA

Marque SI, si es portador de alguno de estos objetos

Marcapasos cardíaco	SI	NO
Bomba de infusión de medicamentos	SI	NO
Estimulador de crecimiento óseo	SI	NO
Válvulas cardíacas	SI	NO
Grapas quirúrgicas	SI	NO
Metralla o balas	SI	NO
Prótesis de oído	SI	NO
Filtros en la vena cava	SI	NO
Implante de malla metálica	SI	NO
Puentes dentales extraíbles	SI	NO
Puentes o piezas dentales fijas	SI	NO
Miembros u otros objetos ortopédicos	SI	NO
Tatuajes o maquillaje permanente	SI	NO
Joyas en perforaciones del cuerpo	SI	NO
Otro tipo de prótesis	SI	NO
Parche en la piel	SI	NO
Otros objetos metálicos	SI	NO

Marque la posible ubicación de cualquier metal que pueda llevar en



RESONANCIA MAGNÉTICA

¿Ha trabajado en algún ambiente en el que pueda haber viruta metálica ?

SI NO

¿ Ha tenido algún accidente en los ojos con objetos metálicos ?

SI NO

Durante el estudio puede que consideremos necesario inyectarle contraste, para obtener más información diagnóstica. El contraste que se le inyecta (gadolinio) no produce más reacciones adversas que cualquier medicamento de uso habitual, como la aspirina, por ejemplo.

En publicaciones recientes se han descrito reacciones adversas al gadolinio solamente en una proporción de 3 por cada millón, en pacientes que no tienen contraindicaciones, pero han de tomarse precauciones especiales, cuando hay alteraciones severas en el hígado o en los riñones.

¿ Le han realizado o van a realizarle trasplante hepático?

SI NO

¿ Padece insuficiencia renal grave?

SI NO

AUTORIZO A LA INYECCIÓN DE CONTRASTE

SI NO

HISTORIA CLÍNICA

Antecedentes familiares de interés:

Enfermedades importantes de abuelos, tíos, padres y hermanos:

PARENTESCO	ENFERMEDAD	TRATAMIENTO	A QUÉ EDAD

¿Embarazo normal?.....¿ A término?.....

¿Alguna complicación?.....

¿Prematuro? SI NO ¿Cuántos meses?.....

Parto normal, fórceps, cesárea ,etc.....

Enfermedades infantiles y adolescencia:

.....

.....

Medicación para estas enfermedades:

.....

.....

¿Hipertenso? SI NO ¿Qué tensión ? Máxima.....Mínima.....

¿Diabético ? SI NO ¿Se pone insulina? SI NO

¿Tabaquismo? SI NO ¿Cuántos cigarrillos día?

¿Drogas ? SI NO ¿Qué tipo, cuánto tiempo?

.....

¿Alcohol? SI NO ¿ Qué cantidad?

HISTORIA CLÍNICA

Enfermedades importantes:

EDAD	ENFERMEDAD	TRATAMIENTO

Medicación para estas enfermedades:

.....

¿Ha tomado antiinflamatorios o corticoides, por alguna de ellas?

SI NO

Otras medicaciones que tome de forma habitual:

.....

APELLIDOS **D.N.I.**.....

NOMBRE **SEXO (M/F)**

FECHA DE NACIMIENTO..... **TALLA (Cm)** **PESO (Kg.)**.....

Dirección.....

Teléfonos de contacto.....

AUTORIZO A LA REALIZACION DE LA RESONANCIA **SI NO**

He leído y comprendido la información de estos documentos **SI NO**

Autorizo a que me realicen secuencias en proceso de desarrollo sin administración de contraste.

Autorizo a que las imágenes obtenidas en la Resonancia Magnética puedan ser utilizadas por la Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer, en publicaciones y/o proyectos de investigación. Toda la información obtenida tendrá el tratamiento legal contemplado en las Leyes: 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y 41/2002, de 14 de noviembre, de Autonomía del paciente.

Firma del paciente o representante legal :

FECHA :

ANEXO III. Descripción suplementaria de tareas cognitivas

Descripción de las medidas de capacidad intelectual

Para medir inteligencia fluida se utilizó el test de razonamiento inductivo (R) de la batería PMA (*Primary Mental Abilities*; Thurstone, 1938), una versión abreviada (ítems impares) del test de razonamiento abstracto (AR) de la batería DAT (*Differential Aptitude Tests*; Bennett, Seashore, y Wesman, 1974) y una versión también abreviada del test avanzado de matrices progresivas (APM) de Raven (Raven, 1983). Para la medición de inteligencia cristalizada, se aplicó el test de vocabulario PMA-V, así como versiones abreviadas de los test de razonamiento verbal (VR) y razonamiento numérico (NR) de la batería DAT. Por último, la evaluación de inteligencia visoespacial se llevó a cabo mediante el test de rotación de figuras macizas (Yela, 1969), el test de rotación espacial (E) de la batería PMA y una versión abreviada del test de razonamiento espacial (SR) de la batería DAT. A continuación se detalla brevemente cada una de las tareas empleadas. Pueden encontrarse ítems de ejemplo para cada tarea en la Figura 71.

Test de inteligencia fluida (Gf)

- APM (escala superior, versión abreviada). Se presentan 18 matrices (ítems impares del test) compuestas por formas abstractas, líneas y figuras no verbales, en las que falta una pieza. El participante debe extraer la regla o reglas subyacentes a la serie de figuras, ya sea en filas y/o en columnas, para elegir entre 8 alternativas la que mejor se ajusta al espacio vacío bajo el cumplimiento de las mencionadas reglas. La duración es de 20 minutos y la puntuación es el número de respuestas correctas.

- PMA-R. Esta prueba está compuesta por 30 series de letras. De cada secuencia se debe extraer la regla subyacente para, a partir de ella, seleccionar de un conjunto de 6 alternativas posibles la letra que continuaría la serie. Solo una de las alternativas es correcta, siendo la puntuación el número total de respuestas correctas. La duración es de 6 minutos.

- DAT-AR. Se trata de un test de razonamiento con formas no verbales (ítems impares). Las series presentadas en cada problema requieren, de nuevo, la extracción de la regla o reglas que explican los cambios secuenciales entre figuras. Esa regla debe considerarse para escoger, de entre 5 alternativas posibles, la que continúa la serie. Sólo una alternativa es correcta, siendo la puntuación total el número de respuestas correctas. La duración es de 10 minutos.

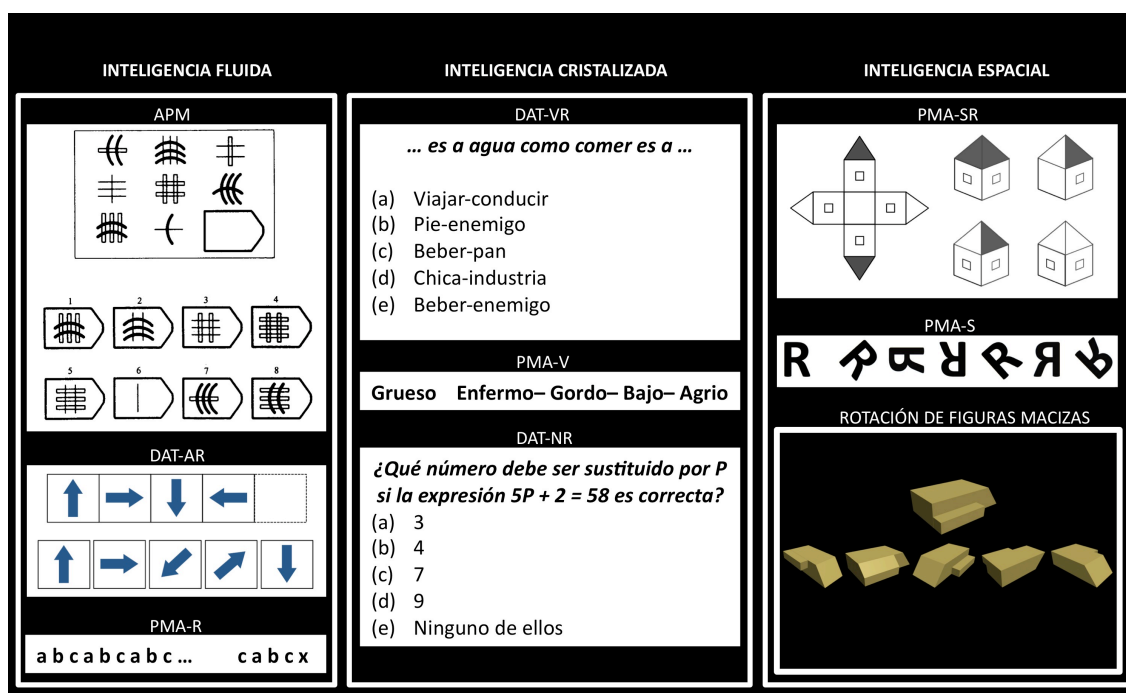


FIGURA 71. Ejemplos de ítems para las tareas de inteligencia.

Test de Inteligencia cristalizada (Gc)

PMA-V: Test de sinónimos que comprende 50 ítems. Se debe elegir el sinónimo de la palabra target de una lista de 4 posibles alternativas, siendo solo una de ellas correcta. La puntuación total recoge el número de ítems respondidos correctamente. La duración es de 4 minutos.

- DAT-VR: Test de razonamiento verbal construido a base de analogías. Se administraron los ítems impares. La tarea del participante es completar una oración en la que la primera y última palabra están ausentes recurriendo a una lista de 5 posibles

alternativas. Hay solo una alternativa correcta, siendo la puntuación el número de aciertos acumulados en un tiempo de 10 minutos.

- DAT-NR. Se administraron los ítems impares. Este subtest contiene 20 problemas numéricos que deben ser resueltos en 10 minutos. Los problemas varían en complejidad, pero ninguno de ellos requiere conocimientos sofisticados de matemáticas, sino razonar con números. La puntuación es el número de respuestas correctas.

Test de inteligencia visoespacial (Gv)

-DAT-SR: El test incluye 50 problemas pero se aplicaron los ítems impares, es decir, 25 problemas que presentan un modelo o patrón que es el desarrollo en superficie (desplegado) de una figura de tres dimensiones. La tarea consiste en seleccionar de las 4 alternativas posibles, la figura resultante de "plegar" el modelo. Solo una de estas alternativas es correcta y la puntuación total se deriva del número de respuestas correctas acumuladas en un tiempo de 10 min.

-Rotación de Figuras Macizas (Yela, 1969): La tarea consiste en rotar mentalmente una figura tridimensional que sirve de modelo, de manera que pueda elegir entre 5 alternativas la figura rotada correspondiente. La prueba consta de 21 ítems y la puntuación representa el número de respuestas correctas emitidas en un tiempo de 5 minutos.

-PMA-E. Es un test clásico de rotación mental en el que se pide rotar una serie de figuras bidimensionales para averiguar cuáles de ellas coinciden con una figura modelo. En cada ítem, varias pueden ser las alternativas correctas, de modo que las elegidas erróneamente restan a la puntuación total. El tiempo es de 5 minutos.

Descripción de las tareas de memoria de trabajo

- *Reading span*: En esta tarea se presenta una secuencia de frases y letras (Figura 72).

La tarea es decidir si la frase tiene o no sentido a la vez que se almacenan las letras en mayúscula que aparecen al final de las frases entre corchetes, las cuales deberán ser recuperadas en su orden exacto de aparición. El número de ítems por ensayo va aumentando de 2 a 6 (5 niveles x 3 ensayos en cada nivel = 15 ensayos en total). El primer nivel (2 ítems) es de práctica. La puntuación total refleja el número de verificaciones de frases correctas y de letras recordadas en su correcto orden.

- *Computation span*: En esta tarea se debe verificar una serie de operaciones matemáticas simples (Figura 29). Después de la última operación del ensayo se deben recordar las soluciones en el mismo orden en que se presentaron, independientemente de que la operación sea correcta o incorrecta. Cada ensayo incluye dos operaciones que deben ser aplicadas sobre dígitos que varían del 1 al 10. Las soluciones son siempre un número de sólo una cifra. La amplitud de los ensayos varía de 2 a 7 soluciones, siendo el primer nivel de práctica (6 niveles x 3 ensayos cada uno = 18 ensayos en total). La puntuación considera el número de aciertos en la tarea de verificación y en la tarea de recuerdo.

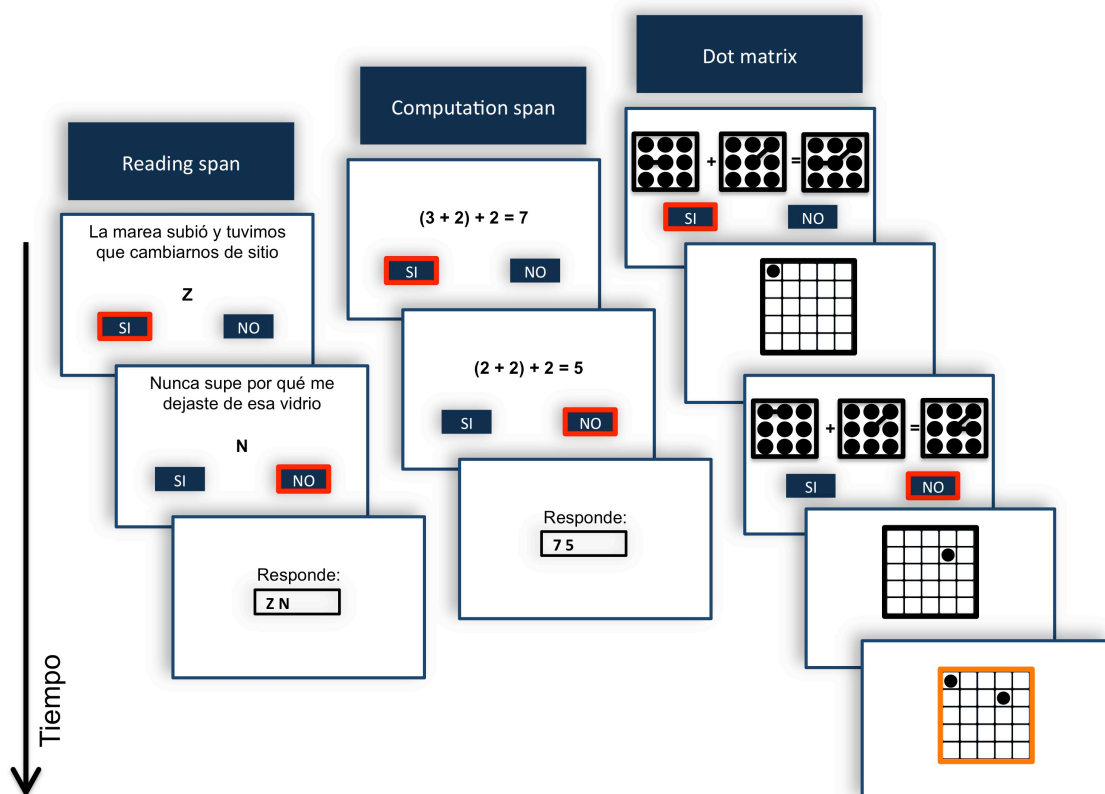


FIGURA 72. Ejemplos de ensayo para las tareas de memoria de trabajo.

- *Dot matrix*: Se debe verificar una operación "espacial" y retener temporalmente la localización de un punto en una rejilla de 5 x 5 que se presenta inmediatamente después de la operación. Ésta requiere sumar o restar líneas simples que unen 2 de los 9 puntos de la matriz. Una vez que se responde a la ecuación se presenta en otra pantalla la rejilla. Tras una secuencia de pares ecuación - rejilla, se presenta una rejilla vacía para colocar, en las casillas correspondientes, los puntos presentados durante el ensayo (Figura 72). El tamaño de los ensayos varía de 2 a 6 ítems, para un total de 5 niveles, cada uno de ellos con 3 ensayos, siendo los tres primeros (nivel 2) de práctica (total de ensayos = 15).

Descripción de las tareas de actualización (*updating*)

- *2-back*. Se presentan letras mayúsculas y minúsculas (B, b, D, d, F, f, N, n) en una de ocho posibles localizaciones espaciales equidistantes alrededor del centro de la pantalla (Figura 73). Estas posiciones son 30, 60, 120, 150, 210, 240, 300 y 330° con respecto al eje vertical. No se presentan estímulos en el eje vertical u horizontal. Los estímulos se presentan durante 200 ms y los participantes disponen de 1300 ms para responder. La tarea incluye 66 estímulos experimentales de los cuales 21 son estímulos objetivo. Se debe presionar la barra espaciadora cuando una letra se presenta en la misma localización espacial en la que fue presentada 2 posiciones atrás en la secuencia. La puntuación es el número de respuestas correctas pero teniendo presente el número de falsas alarmas.

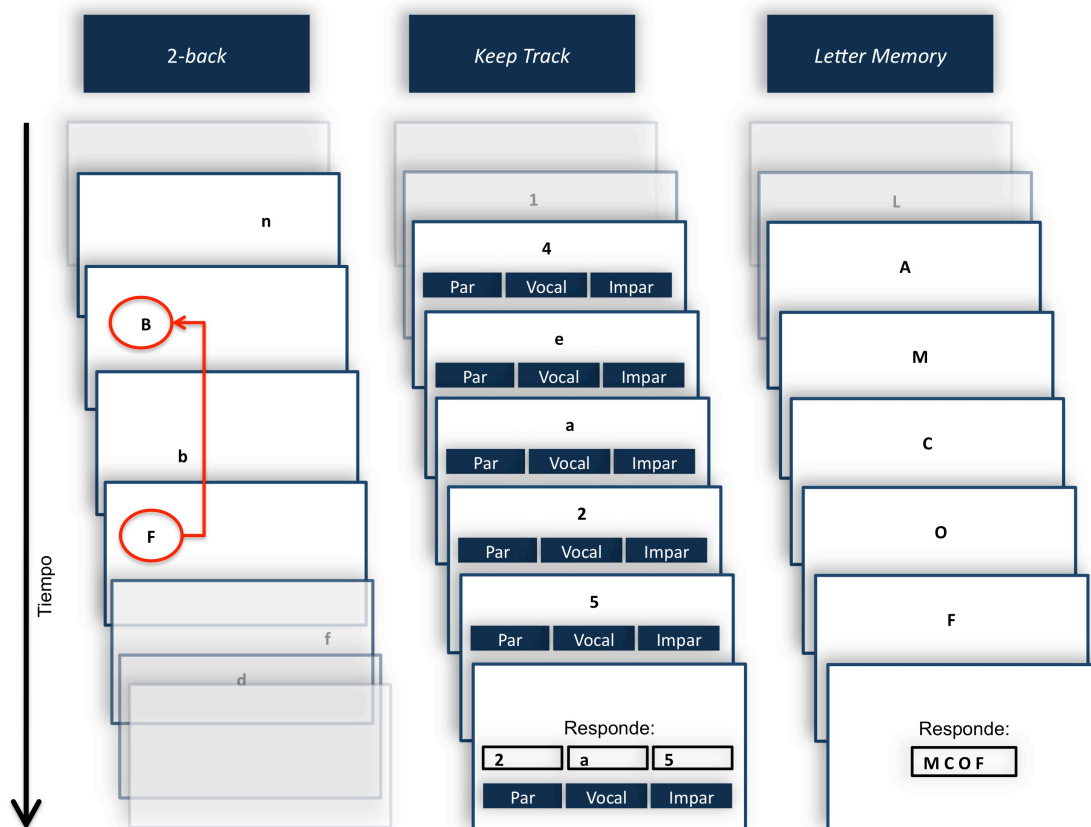


FIGURA 73. Ejemplos de ensayo para las tareas de actualización (*updating*).

- *Keep track*. En cada ensayo se presentan varias categorías en la parte inferior de la pantalla (Figura 73). 15 ítems, incluyendo dos o tres casos de cada una de las seis posibles categorías (par, impar, vocal, consonante, par de letras minúsculas y par de letras mayúsculas) son presentados secuencialmente y de manera aleatoria durante 1500 ms cada uno, con las categorías objetivo presentes en la parte inferior. La tarea consiste en recordar el último ítem presentado en cada categoría objetivo y escribir dichos ítems al final del ensayo. Por ejemplo, si las categorías objetivo son "impar", "consonante" e "impar", al final del ensayo deberá recordarse el último impar presentado, la última consonante presentada y el último impar presentado. Por tanto, se deben supervisar los ítems presentados y actualizar la información activa en memoria cada vez que un nuevo ítem perteneciente a una de las categorías objetivo es presentado. Antes de comenzar la tarea los participantes deben conocer todas las posibles categorías y elementos. Después de los ensayos de práctica, se presentan 3 ensayos con 4 categorías y 3 ensayos con 5 categorías, recordando un máximo de 27 ítems. La puntuación es el número de ítems recordados correctamente.

- *Letter memory*. En esta tarea se presenta secuencialmente una serie de letras (Figura 73), cada una de ellas durante 1000 ms. La tarea consiste en retener en la memoria las últimas cuatro letras presentadas en la secuencia. Para garantizar que la tarea requiere actualización sistemática y continuada, las instrucciones hacen hincapié en añadir mentalmente la letra más reciente y eliminar la quinta letra; por ejemplo, si las letras presentadas fueron "L, B, M, C, N, D, O, E, P, F", los participantes recordarían mentalmente "L", "LB", "LBM", "LBMC", "BMCN", "MCND", "CNDO", "NDOE", "DOEP", "OEPF". Los participantes deben escribir con el teclado las últimas cuatro letras al final del ensayo. La tarea incluye un mínimo de tres ensayos de práctica con una longitud de siete letras, que se pueden repetir tantas veces como se desee hasta asegurarse de que se ha comprendido adecuadamente la tarea. En total se presentan pseudoaleatoriamente 36 ensayos, seis por cada condición de la longitud de la lista (15, 17, 19, 21, 23 y 25 letras). La puntuación es el número de letras reproducidas correctamente.

Descripción de las tareas de control atencional

- Flancos verbal. Se presentan tres letras mayúsculas en el centro de la pantalla (Figura 74). La letra central puede ser o no compatible (idéntica) con las letras presentadas a ambos lados. Como estímulos se emplearon las cinco vocales y las consonantes G, K, S, P y X. Los ensayos pueden ser combinaciones de vocales (V) o consonantes (C), generando un total de cuatro posibilidades: VVV, CCC, VCV, CVC. El participante debe pulsar lo más rápidamente posible la tecla 1 cuando la letra central es vocal y la tecla 0 cuando es consonante. En cada ensayo se presenta, durante 1000 ms, un punto de fijación en el centro de la pantalla (cruz). A continuación se muestran las tres letras, que permanecen en pantalla hasta que el participante ejecuta su respuesta. Ésta va seguida de una pantalla en blanco durante 1000 ms, que da lugar de nuevo a la cruz durante 1000 ms, y así sucesivamente. La tarea incluye un bloque de práctica de 20 ensayos y un bloque experimental de 80 ensayos.

	Flancos verbal	Flancos numérico	Simon
Compatible	AAA	222	+ >
Incompatible	CAC	232	> +

FIGURA 74. Ejemplos de ensayos compatibles e incompatibles para las tareas de control atencional.

- Flancos numérico. La tarea presenta tres dígitos (del 1 al 9) en el centro de la pantalla, de manera que el número central puede ser o no compatible con los números que lo flanquean (Figura 74). Por tanto, se pueden presentar cuatro tipos de ensayos, en función de que los números sean pares (P) o impares (I): PPP, III, IPI, PIP. Los ensayos compatibles son los dos primeros casos. Se debe pulsar lo más rápidamente posible la tecla 1 cuando el número central es par y 0 cuando es impar. En cada ensayo se presenta, durante 1000 ms, un punto de fijación en el centro de la pantalla (cruz). A continuación se muestra el estímulo (tres dígitos), que permanece en pantalla hasta que el participante ejecuta su respuesta. Ésta va seguida de una pantalla en blanco durante 1000 ms, que da lugar de nuevo a la cruz durante 1000 ms, y así sucesivamente. La tarea incluye un bloque de práctica de 20 ensayos y un bloque experimental de 80 ensayos.

-Tarea de Simon (espacial). Se presenta una flecha (< o >) a la izquierda o derecha de una cruz central (+), pudiendo estar apuntando hacia la izquierda o hacia la derecha (Figura 74). Por tanto, cuatro combinaciones posibles pueden ser presentadas: < +, + >, > +, + <. El participante debe pulsar lo más rápido posible la tecla 1 si la flecha apunta hacia la izquierda, o la tecla 0 si apunta hacia la derecha, siempre ignorando la posición de la flecha con respecto a la cruz central. En consecuencia, dos tipos de ensayo presentan situaciones compatibles (la flecha apunta hacia la izquierda y se encuentra a la izquierda de la cruz, o ídem para la derecha) y otros dos tipos, situaciones

incompatibles (la flecha apunta hacia la izquierda pero se encuentra a la derecha de la cruz, o viceversa). En cada ensayo se presenta, durante 1000 ms, un punto de fijación en el centro de la pantalla (cruz). A continuación se muestra el estímulo, que permanece en pantalla hasta que el participante ejecuta su respuesta. Ésta va seguida de una pantalla en blanco durante 1000 ms, que da lugar de nuevo a la cruz durante 1000 ms, y así sucesivamente. La tarea incluye un bloque de práctica de 20 ensayos y un bloque experimental de 80 ensayos.